

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
A61K 9/54

(45) 공고일자 1991년04월03일
(11) 공고번호 91-002075

(21) 출원번호	특1988-0011435	(65) 공개번호	특1989-0004688
(22) 출원일자	1988년09월03일	(43) 공개일자	1989년05월09일
(30) 우선권주장	92743 1987년09월03일 미국(US)		
(71) 출원인	에어프로덕츠 앤드 케미칼스 인코오포레이티드 윌리엄 에프. 마쉬 미합중국, 펜실베이니아 18087, 트랙슬러타운 루우트 #222		
(72) 발명자	아닐 에스 암베고안칼 미합중국, 펜실베이니아 19440, 하트필드, 레드 오오크 웨이 1810 로저 알란 호웰스 미합중국, 펜실베이니아 18069, 오레필드, 채프먼스 로오드, 박스 69, 알. 디. #3		
(74) 대리인	나영환, 윤동열, 안진석		

심사관 : 이병현 (책자공보 제2245호)

(54) 생활성 물질의 조절 방출성 피복제제

요약

내용 없음.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

생활성 물질의 조절 방출성 피복제제

[도면의 간단한 설명]

제1도는 이중 피복의 조절성 및 지속성 방출을 위한 생활성 물질 피복제제의 다이어그램이다.

제2도는 실시예 1에 개시된 방법에 따라 제조된 조절 방출성 테오피린에 대한 용해 방출 프로필을 도시한 것이다.

제3도는 실시예 2에 개시된 방법에 따라 제조된 조절 방출성 테오피린에 대한 용해 방출 프로필을 도시한 것이다.

제4도는 실시예 3에 개시된 방법에 따라 제조된 조절 방출성 테오피린에 대한 용해 방출 프로필을 도시한 것이다.

제5도는 실시예 4에 개시된 방법에 따라 제조된 조절 방출성 테오피린에 대한 용해 방출 프로필의 pH 효과를 도시한 것이다.

제6도는 실시예 5의 시험 1에서 관찰된 바의 조절 방출성 페닐 프로판올 아민 하이드로클로라이드에 대한 용해 방출 프로필을 도시한 것이다.

제7도는 실시예 5의 시험 2에서 관찰된 바의 조절 방출성 페닐 프로판올 아민 하이드로클로라이드에 대한 용해 방출 프로필을 도시한 것이다.

제8도는 실시예 5의 시험 3에서 관찰된 바의 조절 방출성 페닐 프로판올 아민 하이드로클로라이드에 대한 용해 방출 프로필을 도시한 것이다.

제9도는 실시예 5의 시험 4에서 관찰된 바의 조절 방출성 페닐 프로판올 아민 하이드로클로라이드에 대한 용해 방출 프로필을 도시한 것이다.

제10도는 실시예 5의 시험 5에서 관찰된 바의 조절 방출성 페닐 프로판올 아민 하이드로클로라이드에 대한 용해 방출 프로필을 도시한 것이다.

제11도는 실시예 5의 시험 6에 관찰된 바의 조절 방출성 페닐 프로판올 아민 하이드로클로라이드에 대한 용해 방출 프로필을 도시한 것이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 생활성 물질의 캡슐화를 위한 피복제제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 생활성 물질의 일차(first-order), 분수차(fractional-order), 영차(zero-order) 또는 이중상 방출을 일으키는 생활성 물질의 피복제제에 관한 것이다.

본 명세서에 반복적으로 사용되는 수개의 기술 용어들이 있는바, 이러한 용어들의 용법에 대한 이해를 돕기 위해, 이하에 간단히 그들을 정의한다 :

즉시적 방출

약제가 소화액과 접촉된후 즉시 그 내용물을 거의 방출하는 약제 투약 형태이다. 대부분의 약제가 위장(GI) 관(위)에서 빠르게 흡수되므로, 이러한 약제 투약 형태의 즉시적 방출 타입은 신체내에서 약제 농도를 급속히 상승시킨다. 그후, 투약의 빈도수 및 약제의 소멸 키네틱스에 따라 혈장내의 약제 농도는 빠르게 감소한다. 이것은 신체내의 약제 농도 프로필에 있어서 피이크와 밸리를 유발한다. 피이크는 독성 부작용과 연관되며, 밸리는 약제의 사용자 또는 수용자에 대한 낮은 치료 효과와 연관된다.

보존성 방출

약제가 소화액과 접촉된후 약제 내용물을 서서히 방출하는 약제 투약 형태이다. 이것은 즉시적 방출에서 관찰되는 피이크 및 밸리 유발 현상이 적다. 약제 농도는 오랜시간동안 체내에서 유지되어 투약 빈도수(즉, 시간-방출 테오필린)를 감소시킨다. 시중에서 판매되는 대부분의 보존성 방출 형태는 오랜 기간동안 일정한 혈액 농도 준위를 산출할 수 있는 방출 메카니즘을 갖지 못한다. 초기에는, 약제 방출 속도가 빠르게 증가하나, 그후 지수적으로 방출 속도의 계속적인 감소가 일어난다. 이러한 종류의 약제 방출은 일차 방출 메카니즘으로서 분류된다.

영차 방출

방출 기간동안 투약 형태의 약제 농도와 관계없이 일정한 속도로 약제를 방출시킬 수 있는 약제 운반 시스템이다. 이러한 이상적인 약제 운반 시스템은 오랜 기간동안 일정한 약제 농도 준위를 산출할 수 있다. 영차 운반 시스템은 부작용을 최소화하면서 최대 치료 효과를 제공한다. 또한, 이러한 운반 시스템은 12시간마다 1회씩 혹은 24시간마다 1회씩으로 약제 투여 빈도수를 감소시킬 수 있으며, 이에 따라 목적부위에 대한 투여 컴플라이언스를 향상시켜준다.

침투제

약제의 약리학적 효과가 개시될 수 있도록 약제 운반 시스템내로 확산될 수 있는 물과 같은 주위 매체.

생활성 물질

캡슐화 하고자하는 약학적, 살균성 또는 기타 활성 성분.

반투과성 베리어

외부 유체의 비이드 코어로의 확산 뿐만 아니라 생활성 물질이 용해된 외부 유체의 주위 매체로의 확산을 가능하게하는 막.

즉시적 방출 약제의 치료적 안정성 및 효능을 향상시키기 위하여, 지속성 방출 투약 형태를 공업적으로 개발해오고 있었다. 이러한 투약 형태는 약제의 즉시적 방출 투약 형태에서 부딪히게 되는 피이크 및 밸리를 약화시킬 수 있다. 그러나, 지속성 방출 투약 형태는 신체내에서 이상적인 약제의 영차 방출을 제공하지는 못한다. 지속성 방출 형태의 약제가 평윤되면, 약제 농도는 최대값(최대 시간 : t_{max})에 도달하며, 그후 지수적 속도로 계속 감소한다. 따라서 지속성 방출 투약 형태는 약제 운반 시스템의 소기의 목적인 신체내에서의 약제의 일정 준위를 산출하지 못한다. 이상적인 영차 운반 시스템은 일정 속도로 약제를 방출하므로 신체내에서 일정한 약제 준위를 유발한다. 따라서, 최고 치료 효과와 관련된 독성적 부작용을 최소화하면서 대상체의 치료 효과를 최대화 할수 있다.

지속성 방출 운반 시스템을 제조하기 위한 여러가지 방법들이 하기와 같이 공지되어 있다 .

필름 피복 비이드

지속성 방출 약제는 반투과성막내에 약제 물질의 비이드를 캡슐화시킴으로써 제조된다. 체액과 접촉되면, 체액은 반투과막을 통해 약제 비이드속으로 확산되어 약제 물질을 용해시킨다. 그후 체액(물)에 용해된 약제 용액은 막을 통해 확산된다. 약제 확산의 속도는 비이드에 남아있는 약제 농도에 따라 다르다. 약제 농도가 감소함에 따라, 막을 통한 확산 속도도 감소하게 된다. 방출 속도는 일차인것으로 기록되거나 시간에 따라 지수적으로 감소한다. 막을 통한 활성 성분의 확산은 하기식으로 표시된다 :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-kt}$$

(여기서, $\frac{M_t}{M_\infty}$ 시간 t에 있어서의 용해율(%), k=속도 상수)

필름 피복 비이드에 대한 용해 프로파일은 상기식에서 기술된 바와 같이 지수적으로 감소하는 방출 속도를 나타낸다.

영차 방출을 만족시키는 영차 방출의 키네틱스는 하기식으로 표시된다.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt$$

이러한 타입의 거동은 필름 피복 비이드에 의해서는 얻어지지 않는다.

지속성 방출 약제의 상기와 같은 결점들을 극복하기 위한 시도가 행하여졌으나, 지금까지 거의 성공하지 못하였다. 특허문헌의 조사에 의하면, 각종 중합체 및 중합체 혼합물의 사용을 통해 생성물의 방출 특성을 향상시키려는 시도가 행하여졌음을 알 수 있다. 이러한 시도들은, 각종 중합체 및 그 혼합물의 사용에도 불구하고 방출의 특징적인 픽의 확산(Fickian diffusion) 타입이 지배적이기 때문에 시간에 무관한 방출 속도를 얻는데는 성공하지 못하였다.

매트릭스 타입의 운반

매트릭스 타입의 운반장치는 주로 하나의 매트릭스에 미세하게 분산된 활성제로 구성된다.

균일하게 분포된 약제를 함유하는 부식성 중합체의 평탄 슬래브는 영차 방출을 수행한다는 사실이 보고된 바 있다. 그러나 방출 키네틱스는 시스템의 기하구조에 따라 다른 것으로 보고되었다. 구형 매트릭스인 경우, 이 시스템은 영차 방출을 수행하지 못한다.

비부식성의 매트릭스에 균일하게 분산된 약제의 경우에 있어서, 방출 속도는 시간에 비례하는 것으로 알려져있다($M=kt^{1/2}$, Higuchi kinetics). 최근에는 정제에 하이드로겔을 사용하는 방법에 연구가 집중되고있다. 영차 방출은 정제 매트릭스 내부의 약제의 농도 프로필을 이용함으로써 산출된다고 보고되어 있다(Professor Neil Graham 및 N. E McNeill, University of Strathclyde, Glasgow, UK "Principles of the Design of Hydrogel-Containing Programmed Delivery Devices"-13th International Conference on Controlled Release of Bioactive Materials'', 1986. 8. 4, Norfolk, Virginia).

또다른 시도로서, 가교 결합 및 공중합과 같은 반응을 통해 하이드로겔의 구조적 특성을 변경시키는 데 초점을 맞춘 연구가 행하여졌다(Roord, W.E. 등의 "Zero-Order Release of Oxprenolol-HCl : A New Approach, "Center for Bio-Pharmaceutical Sciences, Leyden University, Netherlands, Presented at 13th International Conference on Controlled Release of Bioactive Materials, August 4, 1986, Norfolk, Virginia). 이러한 연구의 목적은 영차 방출을 수행할 수 있는 새로운 중합체를 개발하거나 기존의 중합체를 변형시키는데 있다.

매트릭스 타입의 시스템에 대한 현단계의 연구들은 중합체의 구조를 변경시키거나 농도 프로필을 이용하는 것에 의존하고 있다.

저장장치

이 시도에서는, 활성 성분을 적당한 담체의 균일하게 분산시켜서 막에 충전시킨다. 활성 성분 함량이 침투 유체에 대한 최대 용해도 이상인한, 영차 방출을 제공하는 외부막에 대한 일정한 열역학적 활성이 유지된다. 활성 성분이 소비됨에 따라, 그 활성 성분은 유액에 완전히 용해하여 시간에 따라 그 활성이 저하됨으로써 방출 속도가 지수적으로 감소된다(Controlled Release Polymeric Formulations, Paul, D.R 및 Harris, F. W., ACS Symposium Series, ACS NY, 1976년 4월, 제 1 장)

삼투장치 : 알자 컴퍼니(Alza Company)는 삼투압의 이용에 의한 약제의 제로-방출에 대한 다수의 특허를 소유하고 있다. 물은 주위 매체로부터 정제 코어로 확산하여 약제를 용해시킨다. 약제 용액은 일방(one-way) 막을 통해서는 확산되지 않는다. 대신에, 펌프와 같이, 상기 용액은 삼투압하에서 정제에 있는 단일 레이어-드릴 드홀로부터 스며나온다. 방출 속도는 약제의 60-70%가 방출될때까지 영차이며 그후에는 방출 속도가 감소된다. 알자의 기술은, 미소구에 정확한 구멍을 뚫는 것이 비용이 많이들고 기술적으로 어렵기 때문에, 정제에만 적용하고 마이크로 캡슐화 비이드에는 적용하지 않았다.

저장장치를 제외하고, 영차 방출은 마이크로 캡슐의 경우에 있어서는 달성되지 못한다고 보고되어 있다. 저장장치에 의한 영차 방출은, 저장기내에서 포화 약제 용액과 접촉하여 더 이상의 약제가 남아있지 않을때까지 얻어진다. 최근의 논문(M. Donbrow, School of Pharmacy, Jerusalem, Israed Presented at the 13th International Symposium on Controlled-Release of Bioactive Materials, 1986년 8월 3-6일, Norfolk, Virginia)에서는 "마이크로 캡슐 방출 관련 문헌들은 지수적 방출, 매트릭스 방출($M=kt^{1/2}$ 또는 Higuchi Kinetics) 및 용해 속도-제한 방출($M^{1/3} \propto t$)에 대한 불명확한 보고를 하고 있으며, 이들은 만족하지 못할 정도의 영차 방출을 수행하고 있다"라고 서술하고 있다.

전술한 관련예들은 하기의 문헌에 기술되어 있다 :

미합중국 특허 제4,423,099호는 확산 속도 조절막을 형성하기 위해서 투과성이 작은 제2축합 중합체에 의해 투과성 및 수팽윤성의 제2중합체 기질 표면에 대략 수직인 기둥기로 침투한 상기 투과성 및 수팽윤성 중합체 기질로 구성되는 비-균일성의 비수용성 침투 중합체에 대해 기술하고 있다. 결과의 중합체 혼합물은, 그 축합 중합체의 농도가 수팽윤성 중합체의 내부 표면에서는 0%이고 수팽윤성 중합체의 외부 표면에서는 약 100%로 증가한다. 이러한 조성물은 물 및 유기 용매에 대해 감소된 침투

성을 갖는 중합체로서 유용하기 때문에 방향제 및 생활성제와 같은 활성 성분을 공기 또는 수성환경으로 조절 방출하는데 또는 막분리 방법에 유용하다.

미합중국 특허 제4,177,056호는 하기 (A) 및 (B)로 구성되는 비수용성 친수성 겔과 약학적, 살충성 또는 제초성 활성제를 포함하는 조절성 및 지속성 방출 조성물에 대해 기술하고 있다 : (A) (a) 동일 또는 상이한 수용성 모노-올레핀 단량체들의 친수성 중합체 약 30 내지 90%, 또는 (b) 수용성 단량체와 1-7%의 비수용성의 동일 또는 상이한 모노-올레핀 단량체들과의 공중합체 30 내지 90% (상기 중합체 또는 공중합체는 가교 결합된 것이다) ; (B) 약 400 내지 8000의 분자량을 갖는 말단 디올레핀 소수성 거대 분자 약 10 내지 70%.

미합중국 특허 제4,138,475호는 프로판올 또는 이것의 약학적 허용염과 비-수팽윤성 미소 결정질 셀룰로오스로 구성되는 필름 피복 구체를 함유하는 경질의 젤라틴 캡슐로 구성되는 지속성 방출 약학 조성물에 관한 것인바, 상기 구체는 에틸 셀룰로오스와 임의의 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 및 / 또는 가소제로 구성되는 필름 피복을 갖는다.

Theeuwes 및 Higuchi에 의한 공지의 미합중국 특허 제3,845,770호는 활성 성분의 영차 방출의 삼투 장치에 대해 기술하고 있다. 상기 특허에 기술된 삼투장치는 반투과성막내에 충전된 활성제로 구성된다. 상기 반투과성막은 외부 유액의 침투는 가능하지만, 외부 유체와의 용액중에 함유된 활성 성분의 투과는 거의 불가능하다. 삼투 통로는 외부 유체중의 활성 성분 용액을 주위로 운반하는 벽을 통해 제공된다. 따라서 상기 특허는, 막을 통한 확산에 의한 운반 대신에 특수하게 구성된 통로를 통해 활성 성분 용액의 삼투 운반을 이용하는 것에 대해 기술한 것이다.

미합중국 특허 제4,327,725호는 기본적인 삼투장치의 다양한 변형예에 대해 기술하고 있다. 이 특허의 특허권자는 반투과성막 내부에 하이드로겔층을 사용함으로써 기본적인 삼투 펌프의 운반 카이네틱스를 향상시키는 방법에 대해 교시하고 있다. 상기 장치의 구조는 반투과성막에 의해 둘러싸인 하이드로겔층내에 함유된 활성 성분으로 구성된다. 반투과성막은 외부 유체를 내부로 확산시키지만, 외부 유체중의 활성 성분 용액을 주위 환경으로 확산시키지는 못한다. 하이드로겔은 외부 유체를 흡수함에 따라 팽창하여 외부 유체중의 활성 성분 용액에 대해 압력을 발생시킨다. 이어서 외부 유체중의 활성 성분의 용액은 하이드로겔층 및 막을 통해 특수하게 구성된 단일 통로를 통해 주위 매체로 운반된다.

미합중국 특허 제4,327,725호에 기술된 변형예는 외부 유체에 불용성인 약제의 경우에 특히 유용하다. 상기 특허에 기술된 장치의 삼투 통로는, 장치의 외부와 활성 성분부가 접촉되도록 반투과성막을 통해 구멍을 뚫어서 만든다. 정확한 구멍을 뚫는데는 레이저기를 이용한다. 이러한 방법은 매우 복잡하고 각 약제 또는 활성 성분에 적합한 운반 시스템을 제조하는데 상당한 노력을 필요로 한다.

팽윤성 중합체의 사용 여부에 관계없이 모든 삼투장치의 경우에 있어서, 운반 방식은 막을 통한 확산 대신에 특수하게 구성된 통로/구멍을 통한 활성 성분의 방출 방식이다.

본 발명은 적당한 주위 매체와 접촉될때 조절, 지속성 방출 운반 패턴을 가진 생활성 조성물에 관한 것이다. 이 조성물은 전 치료기간중에 투약량이 충분하게 존재하며, 주어진 주위 매체에 가용성인 약학적, 살충성, 제초성 또는 비료성 생활성 물질의 코어 ; 상기 주위 매체가 침투할때 팽윤될 수 있는 중합체 또는 중합체 혼합물로 구성되는 상기 생활성 물질 코어를 둘러싸고 있는 제1피복층 ; 및 비수용성이며, 주위 매체가 상기 생활성 물질을 둘러싸고 있는 제1피복층으로 확산될 수 있고 생활성 물질이 용해된 주위 매체가 주위 매체로 확산될 수 있는 반투과성 배리어를 형성하는 중합체 또는 중합체 혼합물로 구성되는, 생활성 물질 코어를 둘러싸고 있는 상기 제1피복층을 둘러싸고 있는 제2피복층으로 구성된다. 제1피복층은 가소제를 부가로 포함할 수 있다. 적합한 제1피복층 구성 중합체의 예로는 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 알콜 또는 이들의 혼합물을 들수 있다. 적합한 제2피복층 구성 중합체의 예로는 메틸셀룰로오스 또는 히드록시프로필 셀룰로오스 또는 메틸셀룰로오스와의 혼합물을 들수 있다.

조절, 지속성 방출 운반 패턴은 영차 또는 이중상 패턴이며, 이러한 패턴은 제1 및 제2피복층의 두께 및 제2피복층이 조성물을 수정함으로써 얻을 수 있다. 영차 패턴을 얻기 위해서, 제1피복층을 통한 침투제의 확산 속도를 지속성 방출 단계로 유지할 수 있도록, 제1피복층은 소정의 두께를 가져야 하며, 제2피복층도 또한 소정의 두께와 침투성을 가져야 한다.

또한, 제2피복은 제1피복의 팽윤으로 인한 제2피복의 파열을 방지하는데 필요한 신축성을 가져야 한다. 이중상 패턴을 얻기 위해서, 제1피복층을 통한 침투제의 확산 속도를 지속성 방출 단계로 유지할 수 있도록 제1피복층은 소정의 두께를 가져야 하며, 제2피복층도 소정의 두께와 침투성을 가져야 한다. 제2피복층은 소정 기간동안 상기 방출 패턴이 유지되도록 상기 제1피복층의 팽윤으로 인한 제2피복층의 파열을 방지하는데 필요한 신축성을 가져야 한다. 기타 방출 패턴은 상기 제2피복의 불용 물질의 양 및 피복두께를 수정함으로써 얻을 수 있다.

본 발명은 종래의 필름-피복 기술을 이용하여 피복할 수 있는 의약, 살충제 및 비료와 같은 생활성 물질을 캡슐화할 수 있는 피복제에 관한 것이다. 이 피복제에는 캡슐화 제품이 액상 매체와 접촉할때 활성 성분의 일차, 분수차, 영차 또는 이중상 방출 키네틱스를 제공하도록 제조할 수 있다.

피복제에는 2개의 별개의 필름 또는 층 또는 피복물로 구성되며, 그중 내부 피복층(이하, 제1피복층 또는 피복층 1로 약칭함)은 주로 수팽윤성 및 수용성의 중합체 또는 중합체 혼합물로 구성된다. 외부 피복(이하, 제2피복층 또는 피복층 2로 약칭함)은, 제1피복층을 완전히 둘러싸는 반-투과성막을 형성하는 한편 막을 통해 침투제 액중의 활성 물질 용액과 침투제 액의 확산을 가능하게하며, 적당한 중합체, 중합체혼합물, 수지, 가소제 등으로 구성된다. 두 피복층은 서로 구별되며 상호 혼합되지 않고 상호 침투성 중합체 그물형(IPN) 필름과는 반대로 그들사이에 뚜렷한 경계면을 갖는다.

전술한 바와 같은 이중 피복 시스템은 필름-피복에 사용하는 방법에 따라 활성 코어 물질의 방출 키네틱스를 변경시킬 수 있다. 본 발명에 의하면, 종래의 팬 피복, 유동 베드 피복 또는 원심성의 유

동-베드 피복 기술을 이용하여 생활성 물질의 코어상에 피복층을 형성시킬 수 있다.

캡슐화하고자하는 코어는 100%의 활성 물질일 수 있으며, 불활성 결합제 또는 물질과의 혼합물일 수 있다. 코어는, 표면 형태가 코어 주위의 각 피복층이 균일한 두께로 피복될 수 있는한 어떠한 크기 또는 형상이라도 가능하다. 코어의 바람직한 형상 및 크기는 125-10000 마이크론의 직경을 갖는 구체이다.

필름 피복 운반 시스템은 주위 매체에 어느정도 가용성인 생활성 물질에 적용된다. 주위 매체에 100% 불용성인 생활성 물질은 상기 장치에 의해 조절성 방출을 수행하지 못한다. 테오피린과 같은 난용성 의약은 본 발명에 매우 적합한 것으로 밝혀졌다. 그러므로, 사용 가능한 코어 물질의 용해도 하한치는 매우 낮다.

내층이 수용성 팽윤성 중합체이고, 외층이 비수용성의 반투과성막인 이중 피복 시스템이 제1도에 도시되어 있다. 다음은 실시예에 의거하여 본 발명의 효과를 입증 설명한다.

실시예 1

피복층 II의 두께 증가

테오피린(활성 물질)의 구형 비이드를 CF 그레놀레이터에서 표준 기술을 이용하여 제조하였다. 이러한 비이드는 33%의 테오피린과 67%의 불활성 물질을 함유하여, 균일 크기의 비이드는 수집하기 위해서 스크리닝하였다. US 메쉬 30스크린은 통과하지만 US 메쉬 40스크린에는 잔류하는 250g의 비이드는 유동-베드피복기에서 유동화시켰다. 상기 유동 베드 피복기는 약간의 정함에서 작동시킨다. 가열된 N₂ 가스를 사용하여 상기 비이드를 유동화시켰다. 상기 비이드가 소정의 공정 온도(~145°F)로 가열되었을때, 이들을 하기 성분을 함유하는 조성물을 피복시켰다.

8.5g - 히드록시프로필 셀룰로오즈(HPC)

10.3g - Opadry® 필름 피복 물질(YS-1-7006)*

1.72g - 셀락

1.0^l- 200 시험용 알콜(에틸 알콜)

* Opadry는 Colorcon의 상표이다.

피복층의 두께가 출발 물질(구형 비이드)의 약 30중량%가 될때까지 중합체를 스프레이하였다. 공정 조건은 다음과 같았다 :

유동 베드 고체의 온도 = 148°F

스프레이 속도 = 100g/시간

소정의 두께가 성취된 후, 피복 비이드를 하기 성분을 지닌 또다른 조성물을 피복시켰다.

25.0g-에틸셀룰로오즈(EC)

3.3-디부틸 세바케이트(EC용 가소제)

4.0g-셀락

1.0^l-200 시험용 알콜(에틸 알콜)

상기 제2피복 단계에 있어서, 2중량%[생성물 A(30-2)] 및 4중량% 생성물 A(30-4)]의 피복 두께가 얻어진후 샘플들을 회수하였다. 이어서 이 샘플들을 USP-승인 용해 시험기로 분석하였다.

USP 용해 시험기(Van-kei 용해장치 및 Beckman UV 분광 광도계)의 시험 조건은 다음과 같았다 :

방법 =패들(Paddle)

RPM = 100

온도=37°C

매체=1.5pH의 물

흡광도 측정 파장(λ)=nm

상기의 용해 시험 결과는 제2도에 도시되어 있다. 제2도에서 볼수 있는 바와 같이, 4중량%의 피복 두께[생성물 A(30-4)]는 12시간동안 영차 방출에 매우 근접함을 알수 있다. 제1피복층의 두께가 4중량%이고 제2피복층의 두께가 30중량%인 생성물[생성물 A(30-4)]은 영차 방출이라는 면에서 제1피복층의 두께가 30중량%이고 제2피복층의 두께가 2중량%인 생성물[생성물 A(30-4)]보다 상당히 우수하다.

실시예 2

피복층 I의 두께 증가

제1피복층의 두께 차이로 인한 효과를 조사하기 위해서 실시예 1의 공정을 반복하였으며, 두께 변화는 하기표에 상세히 기술되어 있다. 제2피복층의 두께는 실시예 1에서와 같이 4중량%로 유지시켰다.

두께(출발 물질의 중량%)

생성물	제1피복층	제2피복층
A(16-4)	16%	4%
A(22-4)	22%	4%

결과와 캡슐화 비이드는 전술한 바와 같은 용해 시험 및 공정을 이용하여 분석하였다. 이 시험 결과는 제3도에 도시되어 있다. 30%의 제1피복층과 4%의 제2피복층

[생성물 A(30-4)]에 의한 방출 프로파일도 제3도에서 볼수 있다.

비교를 위해, 상기와 동일 조건을 이용하여 동일 용해 시험기로 리딩 타임-방출, GYROCAPS[®]-Slow Bid 12시간, 테오필린(시중에서 판매됨)에 대해 시험하였다. 여기에서 얻어진 방출 프로파일도 제3도에 도시되어 있다.

제3도에서 볼수 있는 바와 같이, 전술한 이중 피복 시스템을 이용하여 제조한 3종의 생성물은 모두 기로카파스(GYROCAPS[®]) 테오필린에 비해 더욱 이상적인 영차 방출 패턴을 나타낸다. 22%의 두께를 갖는 제1피복층, 4%의 두께를 갖는 제2피복층[생성물 A(22-4)] 및 30%의 두께를 갖는 제1피복층, 4%의 두께를 갖는 제2피복층[생성물 A(30-4)]으로부터 제조된 생성물은 시중에서 판매중인 대표적인 지속성 방출 약제(예 : GYROCAPS[®] 테오필린)보다 상당히 우수하다.

실시예 3

배치 혼합물

상이한 피복 두께를 가진 비이드를 혼합함으로써 산출되는 시간-방출 프로필을 측정하기 위해서 본 실시예를 수행하였다. 본 실시예에서는, 하기 비이드를 사용하여 2개의 용해 시험용 샘플을 제조하였다 : 0중량%의 제1피복층, 0중량%의 제2피복층[A(0-0)], 30중량%의 제1피복층, 0중량%의 제2피복층[A(30-0)], 30중량%의 제1피복층, 2중량%의 제2피복층[A(30-2)], 30중량%의 제1피복층, 4중량%의 제2피복층[A(30-4)]. 제1샘플[B1]은 동일 비율을 갖는 상기 4비이드의 혼합물이고, 제2샘플[B2]은 비이드의 비율을 증가시켜서 외부 피복층이 무거운 혼합물이 생성되도록 혼합하였다. 두 샘플의 혼합물의 비율은 하기 표 1에 요약하였다. 제4도는, 상이한 두께의 제2피복층을 갖는 생성물들을 혼합하여 용해 시험기로 시험했을때 산출된 방출 프로필을 도시한 것이다.

[표 1]

생성물 B1		생성물 B2	
동일 비율의 혼합		점중 비율의 혼합	
개시량	조각	개시량	조각
A(0-0)	40	A(0-0)	14
A(30-0)	25	A(30-0)	10
A(30-2)	25	A(30-2)	17
A(30-4)	25	A(30-4)	59
	100		100

상기에서 볼수 있는 바와 같이, 생성물 B2가 영차 방출 프로필에 가장 접근한다. 생성물 B2는 초기 2-3시간동안 30%의 제1피복층 및 4%의 제2피복층을 가진 생성물[실시예 1 및 제3도의 생성물 A(30-4)]보다 다소 우수한 것으로 나타났다.

커브 B1 및 B2를 도시한 목적은 피복된 비이드들의 개별 배치들을 혼합함으로써 방출 속도 프로필의 변화시킬 수 있음을 보이는데 있다. 또한, 소정의 방출 속도는 각 배치의 비율을 조절함으로써 얻을 수 있다.

실시예 4

pH 및 RPM의 효과

영차 방출 프로필을 제공하는 일 이외에, 고체 경구 투여형의 운반 시스템은 체내 및 체외에서 발생하는 생리학적 변화에 대한 영향을 최소화할 수 있어야한다. 이러한 변화는 예를 들면 위장관에서의

pH, 대사율, 음식물 및 효소의 존재, 온도, 체액 부피 등에 의해 유발된다. 활성 물질의 방출 특성에 따라 이러한 변화 효과를 최소화하는 약제 운반 시스템은 개체의 단면적에 대해 더욱 우수한 재현성 및 반복성을 부여할 수 있다.

실시예 4는 실시예 1에서 기재된 바와 같이 캡슐화된 테오필린 비이드에 대한 시험관내에 용해 프로 필에 대한 매체의 pH 및 패들 RPM의 효과를 입증하기 위한 것이다.

용해 프로필에 대한 pH의 효과를 평가하기 위해, 1.5 내지 7.0의 다른 pH 범위의 매체중에서 시험을 수행하였다.

제5도는 1.5, 4.5 및 7.0의 pH에 대한 용해 프로필의 변화를 보여주는 것이다. 시험관내 용해 특성에 대한 매체 pH의 효과는 설정된 허용 한계범위내에서 잘 나타난다.

용해 프로필에 대한 패들의 RPM의 효과를 평가하기 위해, 50 및 100RPM에서 시험을 수행하였다. 표 2는 50 및 100RPM에서 1.5시간과 12시간후의 용해율(%) 변화를 나타낸 것이다. RPM의 변화에 따른 용해율(%) 변화는 매트릭스 타입의 지속성 방출 정제에서 나타난 것과 비교할때 상기 생성물에 있어서 현저히 낮다.

[표 2]

용해에 대한 RPM 효과

RPM	1.5시간후의 용해율(%)	12시간후의 용해율(%)
	(1.5pH)	(7.0pH)
50	5.9	48.5
100	6.6	59.0

용해 특성에 대한 RPM 효과가 이중-피복 시스템에서 최소기 되기 때문에, 생성된 제제는 매트릭스 타입의 운반 생성물에서 산출된 것보다 제조 변수에 대한 영향을 적게 받는다.

활성 성분의 변화 및 비이드 크기 범위에 대한 본 발명의 적용성을 입증하기 위해 하기 실시예를 수행하였다.

실시예 5

페닐프로판올 아민의 거대 비이드

물에 난용성이며, 평균 5000마이크론의 크기를 갖는 테오필린에 대한 이중-피복 시스템의 적용성은 실시예 1-4에서 입증되었다. 넓은 범위의 약제 용해도에 대한 이중-피복시스템을 평가하기 위해, 물에 잘 용해하는 페닐프로판올 아민 하이드로클로라이드(PPA)를 실시예 5에서 활성 성분으로서 선택하였다.

또한, 매우 큰 6000마이크론의 약제비이드를 선택하였다. 이것은 매우 넓은 범위의 비이드 크기에 대한 이중-피복 개념을 증명하기 위한 것이다. 이러한 크기의 약제 비이드는 정제 대신 사용할 수 있는 바, 이때 각각의 비이드는 활성성분을 치료용량 준위로 함유하고 있음을 조건으로 한다.

코어 비이드의 특성

실시예 5에서 설명한 여러 파일럿 플랜트 시험중에 사용된 PPA의 코어 비이드는 다음과 같이 제제화 하였다 :

활성성분 : 페닐프로판올 아민 하이드로클로라이드(PPA)

코어 비이드 크기 : 6000마이크론의 직경을 갖는 구형 비이드

코어 비이드 중량 : 약 100mg

코어 비이드 조성물 : 68.1중량%의 PPA

6.4중량%의 Methocel®* 히드록시프로필메틸

셀룰로오즈(HPMC)

25.5중량%의 전분/슈가

비이드당 약제 용량 : 평균 75mg의 PPA

* 메토셀(Methocel)은 Dow Chemical Company의 상표이다.

코어 비이드의 제조

상기의 특성을 갖는 코어 비이드를 그레놀레이터로 제조하였다. 유동화 베드 피복, 팬 피복과 같은 다른 적합한 방법도 코어비이드를 제조하는데 이용할 수 있다. 상기 방법에 따라 비이드가 적당히 제조된 경우에는 더이상의 표면 변화는 필요하지 않다. CF 그레놀레이터, 유동-베드 피복기 또는 팬 피복기와 같은 적합한 표준 피복장치로 이중-피복 개념을 이용하여 상기 비이드를 캡슐화시킬 수 있으며, 상기 장치들에만 한정되는 것은 아니다.

또한, 코어 비이드는 코어 비이드 표면상의 예리한 단면부위를 최소화하기 위해서 적절하게 형상화된 다이를 사용하여 제조할 수도 있다. 예리한 단면부위가 코어 비이드의 표면에 존재하는 경우, 수용성 중합체의 상부 피복층을 다이로부터 만들어진 코어/정제 상에 피복할 수 있다.

수용성 피복층의 목적은 활성제의 방출 특성에 어떠한 해를 주지 않도록 적당히 둥근 표면 형태를 만들기 위한 것이다.

필름 피복층의 제피 방법

유동-베드 피복기를 사용하여 6000마이크론의 PPM의 비이드에 필름 피복층을 제피하였다. 그러나, 두 피복층을 연이어 제피하였으며, 제2피복층은 제1피복이 완전히 건조될때까지 제피하지 않았다.

피복제제에 대한 설명

본 발명에 있어서, 제1피복층은 수용성 및 수팽윤성 중합체 또는 다수의 중합체들이다. 또한, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오즈(HPMC)와 같이 수용성 및 수팽윤성이나 알콜 불용성 중합체도 상기 용액에 첨가하였다. 중합체성 용액에 불용성 중합체를 첨가함으로써, 유동화-베드 피복 공정중에 비이드가 응집하는 것을 조절할 수 있다.

제2피복층은 외부 피복에 소정의 투과성을 부여할 수 있도록 적당한 비율로 제조된 수용성 및 비수용성 중합체의 혼합물이다. 점착성, 퍼짐성, 균일성 및 광택등과 같은 필름 성질을 향상시키기 위해 각 피복제제에 적당한 가소제가 첨가된다.

방출속도 및 방출키네틱스에 적용되는 메카니즘이 분명하지는 않지만 경험적 실험을 통해 소정 중합체의 선택에 있어서 하기 파라미터들이 매우 중요한 것임이 판명되었다.

제1피복층의 두께

제2피복층의 두께

제2피복층의 가용성 중합체 함유율(%)

하기 표 3은 시험관내 시험중 PPA의 영차 방출에 도달하기 위한, 실시예 3에서 시험한 중요 변수의 값들을 나타내는 것이다.

[표 3]

시험	제 1 피복층	제 2 피복층	제 2 피복층의 가용성 중합체 함유율(%)
	(피복하고자 하는 비이드의 중량%)		
4	3.5	1-3	14.22
5	1.75	1-5	14.22
6	1.75	1-4	14.22

제1피복층의 매시험에서 동일하였으며, 표4에 요약한다 :

[표 4]

제1피복층의 제제 조성물

히드록시프로필 셀룰로오즈	1.00중량%
오파드리® 필름 피복 물질(YS-1-7006)	4.70중량%
로진	0.21중량%
에틸 알콜	94.09중량%
알콜가용성/불용성비	0.26
팽윤성 중합체 함유율(%)	>95%

전술한 바와 같이, 상기 제제는 공정을 방해함이 없이 유동화 베드에서 필름-피복될 수 있는 작업성이 좋은 수용성 및 수팽윤성 중합체 혼합물을 제공한다. 소량(예를 들면 25중량% 이하)의 로진을 첨가함으로써 제1피복층의 광택 및 일체성이 향상되는 것으로 나타났다.

제1피복층을 제피하는데 사용되는 공정 조건은 하기 표5에 요약한다 :

[표5]

배치의 중량=200g

유동화 베드에서의 교체온도=135°F

스프레이 속도=4.6g/분

필름 피복의 완료후의 건조시간=30분

제2피복층 제제는 표3에 기록된 가용성 물질 함유율(%)에서 볼 수 있는 바와 같이 파일롯 플랜트 시험들마다 차이가 있다. 제2피복층 제제는 비수용성 중합체로서 에틸 셀룰로오즈를 사용하였다. 디부틸 세바케이트는 에틸 셀룰로오즈의 가소제로서 사용하였다. 제2피복층 제제의 가용성 중합체는, 파일롯플랜트 시험 1-5에 있어서는 히드록실 프로필 메틸 셀룰로오즈(HPCM) 및 로진으로 구성된 필름 피복 물질의 오파드리브랜드로 구성된다. 시험 6에 있어서는, 제2피복층 제제의 가용성 중합체로서 히드록실 프로필셀룰로오즈 및 메틸 셀룰로오즈를 사용하였다.

제2피복층의 비수용성 중합체는 모든 PPA 시험에서 동일한 반면, 수용성 중합체는 용해 특성에 대한 그들의 영향을 측정하기 위한 목적으로 시험 5이후에는 변화시켰다.

제2피복층 제제의 구체적인 조성은 표 6에 요약한다.

[표6]

제2피복층 제제를 제피하는 공정 조건은 다음과 같았다 :

배치의 중량=100g

유동화 베드에서의 교체온도=135°F

스프레이 속도=3.7g/분

시험관내 용해 프로필

소정량의 용액을 비이드상에 스프레이한 후, 각 시험에서 제2피복층의 제피중에 6개의 샘플을 회수하였다. 상기 샘플들을 제2피복층의 두께를 증가시키면서 각 시험에 대해 제1, 2, 3, 4, 5, 6번으로 표시하였다.

제2피복층의 두께를 변화시킨 상기 샘플들 각각에 대해 USP 패들 방법을 이용하는 Beekman UV 분광계를 구비한 Van-Kel 용해 시험기에서 시험하였다.

시험 조건은 다음과 같았다 :

RPM=100

파장=215mm

온도=37°C

매체 pH=7.0pH

각종 파일롯 플랜트 시험에서 얻어진 용해 프로필은 다음과 같았다.

방출 키네틱스(예, 1차, 영차, 등) 및 방출 속도(g/분)은 선택된 중합체의 하기 3변수의 상호작용에 크게 영향받는다는 사실은 하기에 설명된 용해 프로필로부터 명백히 알 수 있다.

제1피복층의 두께

제2피복층의 두께

제2피복층의 침투성(또는 제2피복층의 가용성 물질 함유율(%))

시험1

하기 샘플의 용해 프로필은 제6도에 도시되어 있다.

커브 형태의 어떤 변칙적인 변화는 각 용해 프로필의 중간에서 볼 수 있다. 형태에 있어서의 이런 종류의 변화는 제2피복층의 비교적 불량한 구조에 의해 유발된다고 생각된다. 또한, 제2피복층의 가용성 물질 함유율이 32.32%인 경우, 용해 공정중 구조적 일체성으로 인해 침투성이 불균일해지는 것으로 생각된다.

시험2

제2피복층의 가용성 물질 함유율(%)를 표6에 나타낸 바와 같이 32.32%에서 24.71%로 감소시킨 것을 제외하고는 시험 1을 반복 수행하였다. 제7도는 하기 샘플에 대한 용해 프로필을 나타내는 것이다.

샘플	제1 피복층의 공칭두께	제2 피복층의 공칭두께	가용성물질 함유율(%)
	(중량%)	(중량%)	(중량%)
1	7	0.5	24.71
2	7	1.0	24.71
3	7	1.5	24.71
4	7	2.0	24.71
5	7	2.5	24.71
6	7	3.0	24.71

제7도에서 볼 수 있는 바와 같이, 각 용해 프로필은 제6도에 도시된 용해 프로필에 비해 영차 방출에 훨씬 더 가깝다는 것을 알 수 있다. 외부 피복층의 가용성 물질 함유율(%)를 32.24%에서 24.71%로 감소시킴으로써 용해 시험 전체를 통해 외부 피복층의 구조적 균일성을 유지할 수 있으며, 제6도와 비교할때 용해 커브의 변칙적인 변화도 최소화시킬 수 있다.

시험3

본 시험은 제1피복층의 두께를 7%에서 3.5%로 감소시키고, 상기 시험 2에서 설명한 바와 같은 수준의 제2피복층의 가용성 물질 함유율(%)를 유지시켰을때의 효과를 관찰하기 위한 것이다. 제8도는 다음과 같은 각 샘플에 대한 용해 프로필을 나타내는 것이다.

샘플	제 1 피복층의 공칭두께	제 2 피복층의 공칭두께	제 2 피복층의 가용성물질 함유율(%)
	(중량%)	(중량%)	(중량%)
1	3.5	1	24.76
2	3.5	2	24.76
3	3.5	3	24.76
4	3.5	3.5	24.76
5	3.5	4	24.76
6	3.5	5	24.76

3.5% 두께의 제1피복층의 용해 프로필이 제7도의 7% 두께의 제1피복층의 용해 프로필과 거의 유사하기는 하지만, 용해속도는 7% 두께의 제1피복층에 비해 3.5% 두께의 제1피복층에 있어서 훨씬 빠르다는 것을 알 수 있다. 예를 들면, 상기 샘플 3(3.5% 두께의 제1피복층, 3% 두께의 제2피복층)은 3시간 내에 대부분의 내용물을 방출시킨다. 또한 이 샘플은 7% 두께의 제1피복층, 3% 두께의 제2피복층 및 유사한 제2피복층의 가용성 물질 함유율(%)을 지닌 샘플(제7도의 샘플 6)에 비해 16-17시간 후에 대부분의 내용물을 방출시킨다.

상기의 비교로부터, 활성제의 방출 속도를 조절하는데 있어서 제1피복층의 두께의 영향은 매우 크다는 것을 알 수 있다. 제1피복층은 전 방출기간중 속도 제한 확산 저항성을 제공한다. 제 1피복층이 팽윤으로 인해 활성제를 단지 압착만 시킨다면, 삼투 펌프의 경우와 같이 방출속도는 제1피복층의 두께가 클수록 더욱 커질 것이다.

상기 실시예에서 볼 수 있는 바와 같이, 7% 두께의 제1피복층의 방출 속도는 3.5% 두께의 제1피복층의 방출속도 보다 훨씬 적다.

시험 4

본 시험은 제2피복층의 가용성 물질 함유율(%)을 24.76%(시험 3에서와 같이)에서 14.13%로 감소시켰을 때의 효과를 나타내는 것이다. 시험중에 수취된 각종 샘플에 대한 용해 프로필은 제9도에 도시된 바와 같다. 중요 파라미터에 대한 값들은 다음과 같다.

샘플	제 1 피복층의 공칭두께	제 2 피복층의 공칭두께	제 2 피복층의 가용성물질 함유율(%)
	(중량%)	(중량%)	(중량%)
1	3.5	1.0	14.13
2	3.5	1.5	14.13
3	3.5	2.0	14.13
4	3.5	2.5	14.13
5	3.5	3.0	14.13
6	3.5	3.5	14.13

제9도에서 볼 수 있는 바와 같이, 가용성 물질 함유율(%)을 24.76%에서 14.13%로 감소시킴으로써 샘플 5를 제외한 상기 대부분의 샘플에서 활성 성분은 활성 메커니즘을 통해 방출된다. 용해 연구 완료 후 샘플 4 및 6을 조사하면, 외부 셀이 2쪽으로 파열되었음을 명확히 알 수 있다. 샘플 5는 어떠한 파열도 나타내지 않았다. 즉, 외부셀이 제1피복층의 팽창에 의하여 유발된 내부 압력에 견딜 수 있을 정도로 강하다면, 외부 셀은 수성 매체에서의 활성제(PPA)의 영차 방출에 매우 근접하게 될 것이다.

시험5

본 시험중, 제1피복층의 두께는 3.5%(작동 4)에서 1.75%로 다시 감소시켰다. 표6에서 볼 수 있는 바와 같이, 외부 피복층의 가용성 물질 함유율은 시험 4에서와 같이 14.13%로 유지시켰다. 제10도는 시험 5중에 발생된 하기 샘플에 대한 용해 프로필을 도시한 것이다.

샘플	제 1 피복층의 공칭두께 (중량%)	제 2 피복층의 공칭두께 (중량%)	제 2 피복층의 가용성물질 함유율 (%) (중량%)
1	1.75	1.0	14.13
2	1.75	2.0	14.13
3	1.75	3.0	14.13
4	1.75	3.5	14.13
5	1.75	4.0	14.13
6	1.75	5.0	14.13

제9도 및 제10도의 비교로부터, 제1피복층의 두께를 3.5%에서 1.75%로 감소시켰을때의 효과를 알 수 있다. 전술한 시험 5로부터의 어떠한 샘플도 외부 셀이 파쇄되었다는 증거는 전혀 찾아 볼 수 없다. 앞의 시험(pp 시험 4)과 동일한 가용성 물질 함유율(14.13%)을 유지하면서 제1피복층의 두께를 3.5%에서 1.75%로 감소시키면, 파쇄 효과가 제거되며, 이에 따라 영차 방출에 더욱 가까워진다.

각 샘플에 있어서, 활성제의 방출이 개시된 후 초기 지연을 관찰할 수 있다. 초기 지연은 샘플 1 및 2의 경우에 있어서는 매우 작거나, 샘플 5 및 6의 경우에 있어서는 매우 클 수 있다. 초기 지연은 소정 크기의 코어 비이드를 위한 외부 피복층에 사용된 가용성 중합체의 종류, 외부 피복층의 가용성 물질 함유율 및 제1 및 제2피복층의 두께에 따라 다르다. 전술한 시험들에서 사용된 로진/HPMC 조합물보다 더 빠르게 용해되는 또다른 가용성 중합체를 외부 피복층에 결합시키는 경우 상기 지연은 감소될 수 있다.

시험6

본 시험은 로진 및 오파드리 혼합물로 이루어진 필름 피복 물질 대신에 외부 피복층으로서 다른 가용성중합체를 사용했을때의 효과를 관찰하기 위한 것이다. 시험 6의 외부 피복층의 제제 조성물은 하기 표 6에 기재되어 있다. 제11도는 하기 샘플에 대한 용해 프로필을 도시한 것이다.

샘플	제 1 피복층의 공칭두께 (중량%)	제 2 피복층의 공칭두께 (중량%)	제 2 피복층의 가용성물질 함유율 (%) (중량%)
1	1.75	1.0	14.13
2	1.75	2.0	14.13
3	1.75	3.0	14.13
4	1.75	3.5	14.13
5	1.75	4.0	14.13
6	1.75	5.0	14.13

제11도의 샘플 2는 외부 피복층에서 로진/HPMC 중합체가 MPC/MC 중합체로 치환되었을때, 대부분의 약제가 14-15시간 이내에 방출됨을 나타내는 것이다. 제10도에서, 샘플 2는 대부분의 약제가 9-10시간 이내에 방출됨을 나타내는 것이다. 또한, HPC/MC 중합체에 있어서, 초기지연은 외부 피복층으로서 로진/HPMC 중합체를 사용한 경우에 비해 다양한 두께의 외부피복층에서 상당히 그값이 낮다는 것을 알 수 있다.

이와 같은 비교의 목적은, 초기 지연 시간뿐만 아니라 방출속도가 사용된 중합체의 종류에 영향 받는다는 사실을 입증하기 위한 것이다. 그러나, 본 발명의 이중 피복 시스템에서는 중합체의 특성(용해도 및 팽윤성)을 만족하는 각종 중합체를 사용할 수 있다.

실시에 1-5를 기초로 한 중요 관찰내용

소정의 활성 성분 및 투약 강도에 있어서, 본 발명의 이중-피복 시스템을 이용하여 필름 피복방법에

서 일반적으로 나타나는 것과 다른 방출속도 특성을 얻을 수 있다.

몇몇 경우에 있어서, 제1피복층의 두께가 재로로 되면, 단순 단층의 일차 방출 키네틱스가 관찰되었다. 제1 및 제2피복층의 두께가 증가함에 따라 방출차수는 영차가 되고 외부의 반투과성막의 구조적 일체성이 유지되는 한 그 값에 머물게 된다. 그러나, 외부 피복층이 점차적으로 파열되면 방출 속도는 증가하게 된다.

영차 방출은 특수한 물리적 현상이다. 영차 방출을 제공하는 제1 및 제2피복층의 두께 및 제2피복층의 가용성 물질 함유율(%)는 하기 표 7에 요약된 바와 같이 코어-비이드의 크기 및 중합체의 선택에 따라 다르다.

[표 7]

비이드 크기	영차 방출 데오 필린	영차 방출 페닐프로판올 아민			
	(실시에 1, 2)	(실시에 5)			
	500 마이크로	6,000 마이크로			
		(I)	(II)	(III)	(IV)
공칭 두께	(코어비이드의 중량 %)				
제 1 피복층	32	7	3.5	1.75	1.25
제 2 피복층	3	1-6	1-5	1-5	1-4
제 2 피복층의 공칭 가용성물질 함유율(%)	24	32	24	14	14

실시에 5의 상기 표에서 알 수 있는 바와 같이, 하나 이상의 조합물에 의해 소정 시스템에 대한 영차 방출 키네틱스를 얻을 수 있다. 1-4의 각 조합물은 일정하나 서로 다른 방출속도를 나타낸다.

제제 특성의 요약

코어의 물리적 및 일반적 특성 :

- 주위 매체에 적어도 약간 용해하는 약제, 제조제, 살충제, 촉매, 비료등과 같은 어떠한 활성물질이라도 본 발명에 사용할 수 있다.
- 캡슐화 공정중에 표면 전체에 균일하게 피복물을 침착시킬 수 있을 정도로 충분히 평탄한 표면 형태를 제공할 수 있는 어떠한 크기 및 형상이라도 본 발명에 사용할 수 있다.

제제의 물리적 및 일반적 특성 :

· 제1피복층의 필름 :

주위 매체에 의해 침투될 때 팽윤될 수 있는 중합체 또는 그 혼합물로 구성(예 : 히드록시 프로필 셀룰로오즈(HPL), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오즈(HPMC), 폴리비닐알콜(PVOH). 이러한 중합체들은 가소제 및/또는 기타 첨가제와 혼합하여 사용할 수 있다.

· 제 2 피복층 필름 :

주위 매체의 코어로의 확산에 대한 반투과성 배리어를 형성하고, 용해된 활성성분에 대한 확산 배리어를 형성함으로써 주위 매체로의 활성성분의 방출을 제한할 수 있는 중합체 또는 그 혼합물(예 : 에틸 셀룰로오즈(EC), 에틸 셀룰로오즈+히드록시 프로필 셀룰로오즈, 및 에틸 셀룰로오즈+메틸 셀룰로오즈).

생성물의 물리적 및 일반적인 특성 :

- 의약의 경우에 있어서, 마이크로 캡슐화 비이드를 캡슐화 또는 정제화시킬 수 있고, 캡슐화된 마이크로비이드를 정제 대신에 사용할 수 있다.
- 비료 및 살충제의 경우에 있어서, 생성물은 분말형태 또는 거대 크기의 정제 또는 캡슐화된 코어를 포함하는 기타 적당한 형태로 할 수 있다.

성분비의 바람직한 범위 :

· 중요한 제제의 특성은, 내부 피복층은 주로 매체 가용성 및 팽윤성의 중합체로 구성되고, 외부 피복층은 매체는 물론 매체중의 활성 물질 용액의 각 방향으로의 확산을 가능하게 하는 반투과성 중합체로 구성되는 두개의 피복층으로 구성되는 제제라는데 있다.

소정의 활성제와 제1피복층 및 제2피복층에 사용되는 중합체에 있어서, 다음과 같은 변수들이 중요하다 :

코어 비이드의 크기 및 조성, 제1피복층 두께, 제2피복층의 두께, 제2피복층의 침투성(또는 제2피복층의 가용성 물질 함유율(%)) 상기 중요 파라미터들의 값에 따라, 다음과 같은 키네틱 특성을 관찰할 수 있다 :

일차 :

제1피복층의 두께는 제로값에 근접한다.

영차 :

제1피복층의 두께는 제1피복층을 통한 침투물의 확산이 속도 조절 단계가 될 수 있을 정도로 충분히 크다. 제2피복층은 제1피복층의 팽윤으로 인해 파열되지 않을 정도의 충분한 두께와 팽윤성을 갖는다. 외부막(제2피복층)을 통한 외부 유체의 확산 속도를 투여기간 중에 적어도 계속 유지시키기 위해 제1피복층의 점차적인 팽윤을 유발할 수 있도록 제2피복층의 두께는 충분히 크고 그 침투성은 충분히 낮다.

분수차 :

제1및 제2피복층의 두께는 일차 및 영차 값의 중간 정도이다.

이중상 :

제2피복층은 제1피복층의 팽윤으로 인해 정수압이 발생하여 용해커브의 일정시간에서 파열됨으로써 비교적 급속한 방출을 유도할 수 있는 두께를 가진다.

중요 변수들의 값들은 시스템에 따라 다르다. 전술한 바와 같은 거동을 나타낼 수 있는 몇가지 조합물들이 있다. 방출키네틱스에 대한 효과 및 변수들이 서로 밀접한 상관관계를 맺고 있기 때문에, 중요 변수들의 바람직한 비율 범위를 규정지을 수는 없다. 따라서, 그들의 범위 대신에 경계 조건으로 한정하였다. 영차 방출의 경우에 있어서, 그들의 경계조건은 다음과 같다. 영차 방출은 다음과 같은 조건에 부합되도록 제1피복층 두께 및 제2피복층 두께가 충분히 크고 제2피복층의 침투성이 충분히 낮을때 얻어진다.

i) 제1피복층의 팽윤은 적어도 대부분의 약제가 방출될때까지 유지될 수 있도록 점진적으로 일어나야 한다.

ii) 제2피복층은 신축성이지만 그 구조가 물리적 또는 화학적으로 변형되지 않아야 한다.

iii) 제2피복층은 제1피복층의 팽윤 속도에 의해 전 확산 공정이 조절되도록 외부 유체의 확산 속도를 한정해야 한다.

어쨌든, 전술한 제제의 중요 변수들은 상호 의존적이다. 이것은 전술한 실시예들에 의해 잘 입증된다.

이중 피복 시스템이 영차 방출을 나타내는 메카니즘은 매우 복잡하며 완전히 알 수는 없다. 그 메카니즘이 어떤 특징이론에 의해 규명되지는 않는다 할지라도, 하기와 같은 설명은 가능하다.

내부 피복층인 제1피복층은 침투성 유체의 확산시에 팽윤되는 팽윤성 중합체로 구성된다. 외부 반투과성막인 제2피복층은 내부의 팽윤성/가요성 중합체를 제 위치에 유지시켜주는 구속수단으로서 작용할 뿐만 아니라 제1피복층으로의 침투제의 확산 속도를 조절한다.

이중-피복 생성물이 물과 같은 주위 매체에 놓이게 되면, 물-침투제는 제2피복층의 두께 및 침투성에 의해 조절되는 속도로 제2피복층을 통해 확산하고, 제1피복층은 침투제의 흡수로 인해 팽윤되기 시작하며, 이러한 흡수는 조절된 속도로 일어난다. 침투제의 일부는 제1피복층을 통해 확산되어 코어층의 활성물질을 가수분해(용해)시킴으로써 침투제에 용해된 활성 물질용액을 생성한다. 이러한 용액은 팽윤성의 제1피복층 및 반투과성막(제2피복층)을 통해 주위 매체로 확산된 후 방출된다.

입증된 바와 같이, 이중 피복 시스템은 활성 성분의 전 방출 속도를 결정하는 일련의 여러단계의 확산 속도를 갖는다. 두 피복층들의 두께 및 제2피복층의 침투성에 따라 이들의 속도를 변화시킬 수 있다. 따라서, 소정의 제1피복층 두께에서는, 제2피복층의 두께를 증가시키거나, 제2피복층의 침투성을 감소시킴으로써 제1피복층의 팽윤에 의해 조절되는 제1피복층을 통한 침투제의 확산을 속도 조절단계로 할 수 있다. 반대로, 소정의 제2피복층의 두께 및 침투성에서는, 제1피복층의 두께를 증가시켜서 제1피복층의 팽윤속도에 의해 차례로 조절되는 제1피복층을 통해 침투제의 확산을 속도 조절 단계로 할 수 있다. 완전히 규명되지는 않았지만 피복물들을 조합함으로써 마이크로 캡슐 내부의 활성 성분 농도의 결핍에도 불구하고 활성 성분의 영차 방출 키네틱스를 유발할 수 있다. 결과적으로, 영차 방출은 다른 영차 방출 기술의 경우에 관찰되는 것에 비해 훨씬 장시간에 걸쳐 나타난다.

제1피복층의 두께가 제로라면, 제1피복층의 중합체는 거의 순간적으로 용해되므로, 전 방출은 즉시적 방출에서 나타나는 것과 많이 다르지 않다. 즉, 통상적으로 사용되고 있는 매체가용성 및 팽윤성의 중합체로 구성되는 단층은 활성 성분의 비이드에 소정의 지속성 방출 특성을 부여하기에 충분이 못한다.

제1피복층의 두께가 제로라면, 방출속도는 일반적으로 일차이다.

제1피복층을 통한 확산 속도가 제2피복층을 통한 확산 속도와 거의 유사하도록 제 1피복층 및 제2피복층의 두께를 선정한다면, 분수차(0 내지 1사이) 방출이 얻어질 것이다. 제1피복층을 통한 확산 속도가 조절되도록 제1피복층 및 제2피복층의 두께가 선정된다면, 제2피복층이 제1피복층의 팽윤으로 인해 유발된 삼투압에 의해 파열되지 않는한 영차 방출이 얻어질 것이다. 제1피복층의 팽윤 속도가 전 방출 과정을 지배할 수 있도록 충분히 낮다면 제1피복층을 통한 확산은 속도 조절단계 될 것이다.

용해 프로필의 특정위치에서 제2피복층의 과열이 발생하는 경우, 나머지 활성제의 갑작스런 방출이 일어날 것이다. 이러한 이중상 운반 타입은 계획성 방출 타입 생성물, 즉 후일의 운반자극 억제제로

서의 실용성을 갖는다.

외부 확산 층인 제2피복층은 또한 교류 및 기타 유체 운동으로부터 내부의 가용성 및 침식성 중합체 층을 절연시킴으로써 용해시험에서 RPM으로 표시한 전단속도/대사속도와 같은 신체내의 생리학적 변수의 영향을 최소화시키는 역할을 한다. 외부 확산층은 또한 pH, 온도, 효소의 존재, 음식의 효과, GH 유체 부피등과 같은 위장관에서의 기타 생리학적 변수의 영향을 최소화시키는 수단을 제공한다.

요약하면, 하기 인자들이 영차 방출 속도를 얻는데 기여하는 것으로 나타났다 :

A. 제1피복층의 두께는 제1피복층을 통한 침투제의 확산 속도가 전 방출속도를 지배할 수 있을 정도로 충분히 커야한다.

B. 제2피복층의 두께 및 강도는 제1피복층의 팽윤에 의한 제2피복층의 파열을 방지할 수 있는 값으로 선정되어야 한다. 제2피복층의 두께는 충분히 크고 제2피복층의 침투성은 충분히 낮아서 소정시간에서 제1피복층의 내부 팽윤성 중합체가 패윤 방출 속도를 유발하는 한정량의 침투제와 접촉해야 한다.

이상은 이중 피복 비이드로부터 생활성 물질의 방출 속도 및 키네틱스 영향을 주는 가장 중요한 조절 변수들에 대하여 설명하였다. 다른 종래의 운반 시스템과 비교할때, 이중 피복제 개념은 방출 프로필을 특수하게 조작할 수 있는 많은 조절 변수들을 제공한다.

본 발명은 특정 실시태양에 의거하여 설명하였다. 그러나, 이러한 실시태양은 본 발명의 범위를 한정하기 위한 수단이 아니며, 본 발명의 범위는 하기 특허청구 범위에 의해 결정된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 (a), (b) 및 (c)로 구성되고, 주위 매체와 접촉할 때 조절된 지속성 방출 패턴을 갖는 생활성 물질의 피복제제 : (a) 상기 주위 매체에 가용성인 약제, 살충제, 제초제 또는 비료의 생활성 물질 코어 ; (b) 수용성이며 상기 주위 매체가 침투할때 팽윤될 수 있는 것으로서, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택된 중합체 또는 중합체 혼합물로 구성되는, 상기 생활성 물질코어를 둘러싸고 있는 제1피복층 ; 및 (c) 비수용성이며 상기 주위 매체가 내향 확산될 수 있고 주위 매체에 용해된 생활성 물질이 외향 확산될 수 있는 반투과성 배리어를 형성하는 것으로서, 에틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스와 히드록시프로필 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스와 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스와 히드록시 셀룰로오스 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스와 로진으로 이루어지는 군에서 선택된 중합체 또는 중합체 혼합물로 구성되는 상기 제1피복층을 둘러싸고 있는 제2피복층.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1피복층이 가소제를 부가로 포함하는 것을 특징으로하는 피복제제.

청구항 3

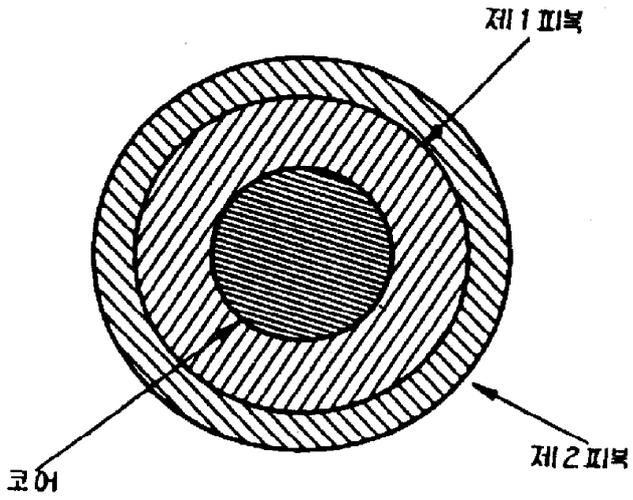
제1항에 있어서, 상기 조절된 지속성 방출 패턴이 영차 방출 패턴이며, 상기 제1피복층은 소정의 두께를 갖고 상기 제2피복층은 제1피복층을 통한 주위 매체의 확산 속도를 지속성 방출 단계로 유지시킬 수 있는 두께와 침투성을 가지며 상기 제2피복층은 상기 제1피복층의 팽윤으로 인한 제2피복층의 파열을 방지하는데 필요한 신축성을 갖는 피복제제.

청구항 4

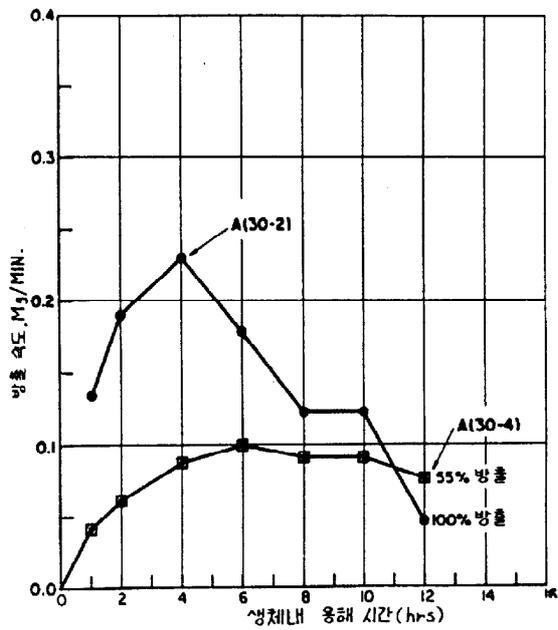
제1항에 있어서, 상기 조절된 지속성 방출 패턴이 이중상 패턴이며, 상기 제1피복층은 소정의 두께를 갖고 상기 제2피복층은 제1피복층을 통한 주위 매체의 확산 속도를 지속성 방출 단계로 유지시킬 수 있는 두께와 침투성을 가지며 상기 제2피복층은 소정 시간동안 상기 방출패턴이 유지되도록 상기 제1피복층의 팽윤으로 인한 제2피복층의 파열을 방지하는데 필요한 신축성을 갖는 피복제제.

도면

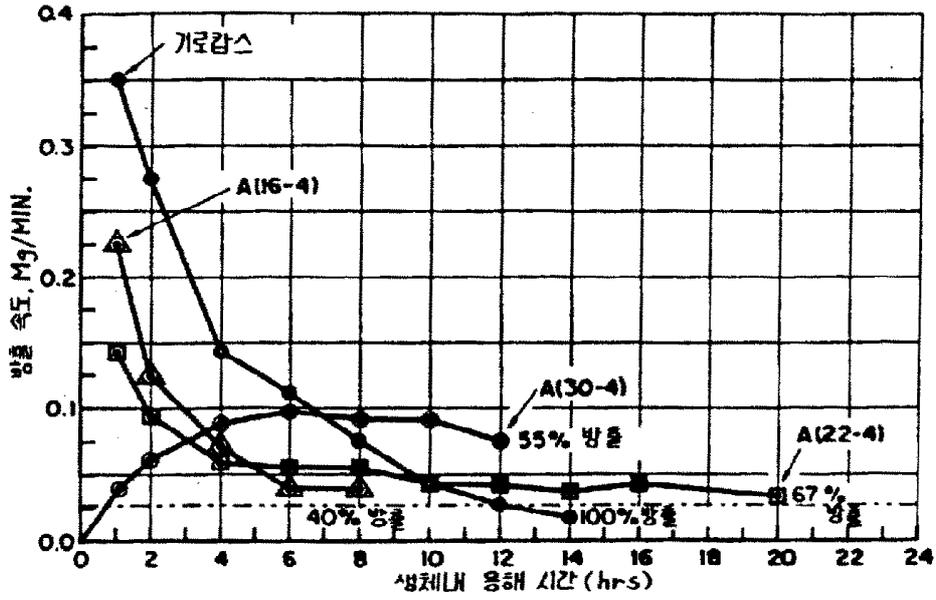
도면1



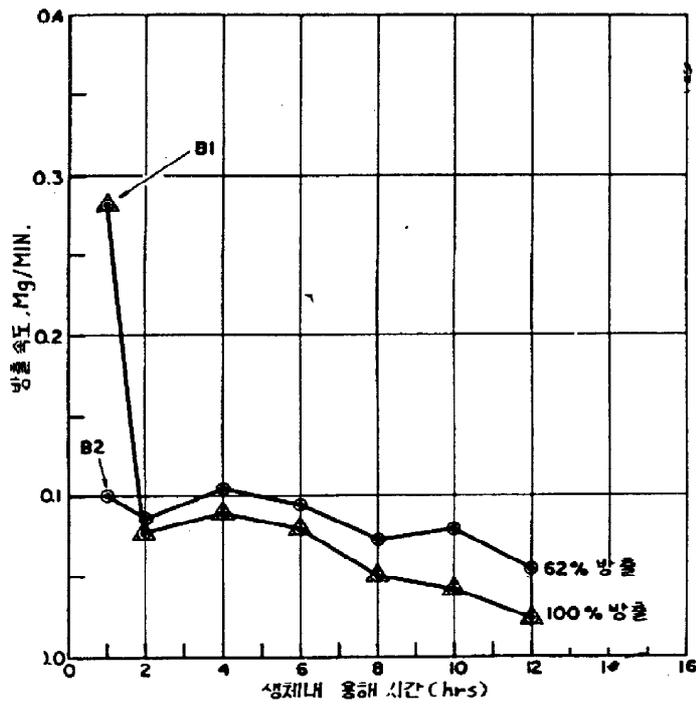
도면2



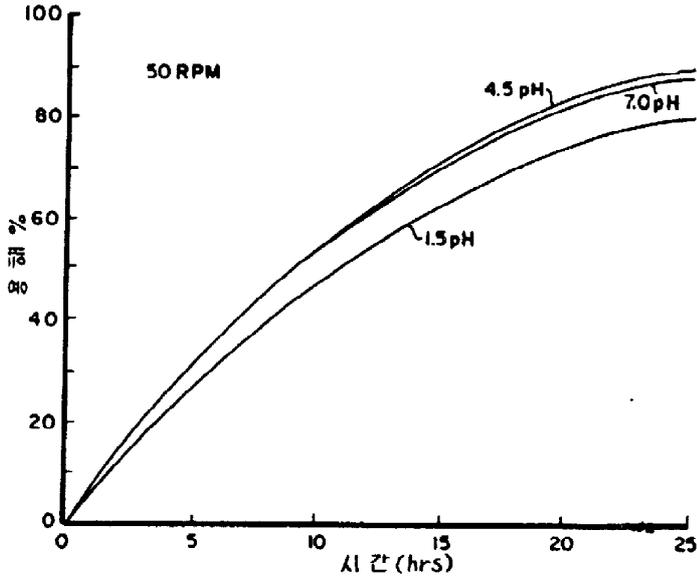
도면3



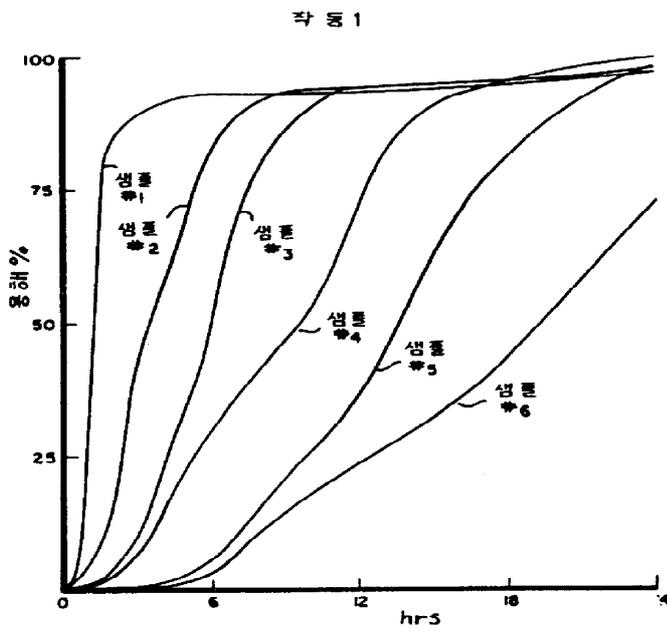
도면4



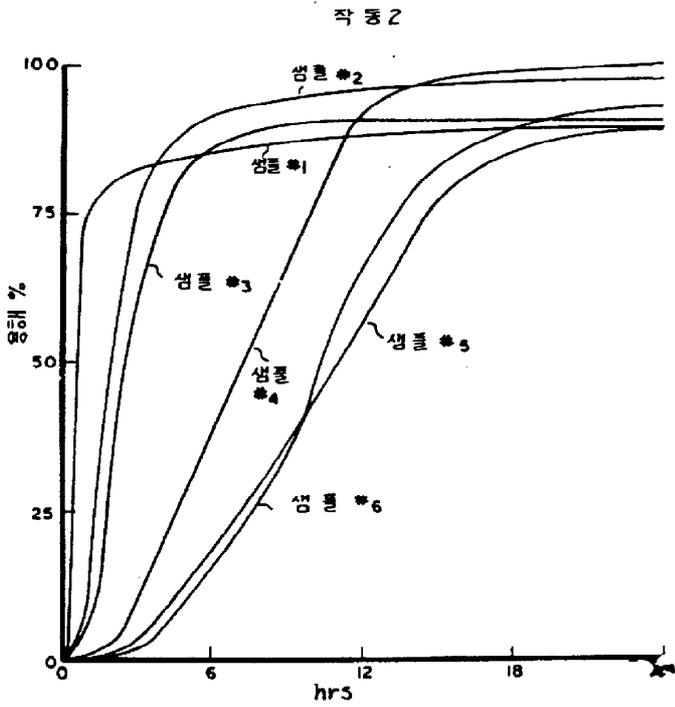
도면5



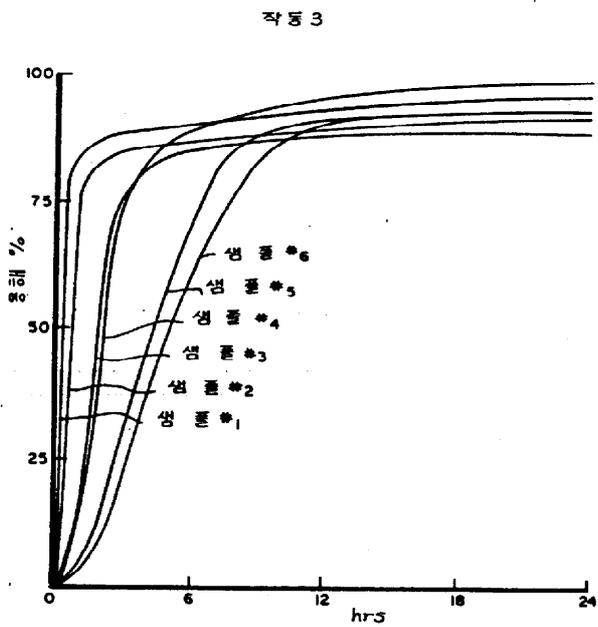
도면6



도면7

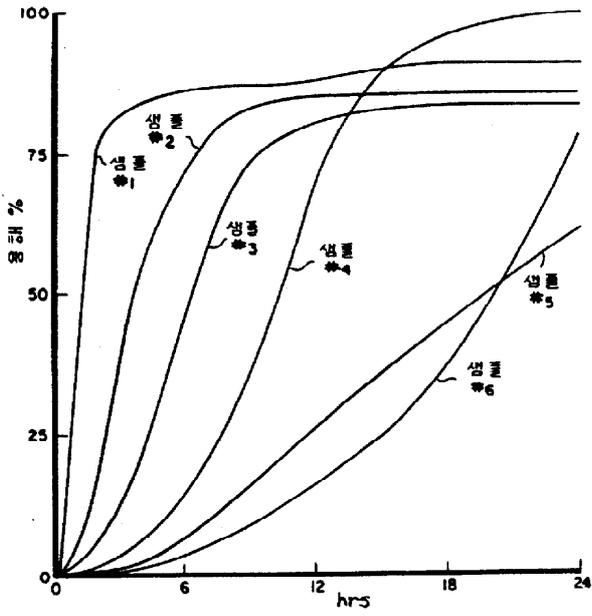


도면8



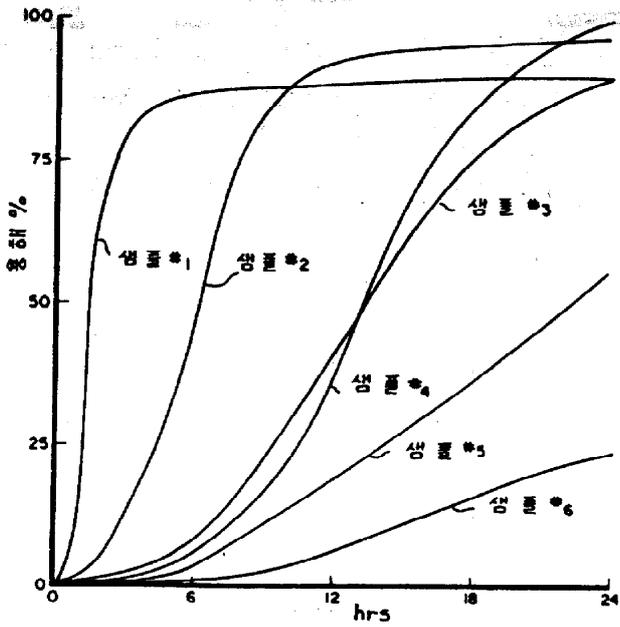
도면9

작동 4



도면10

작동 5



도면11

