



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년05월09일
(11) 등록번호 10-0828747
(24) 등록일자 2008년05월02일

(51) Int. Cl.

A61K 47/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7002109

(22) 출원일자 2002년02월18일

심사청구일자 2005년08월17일

번역문제출일자 2002년02월18일

(65) 공개번호 10-2002-0059367

(43) 공개일자 2002년07월12일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2000/003161

국제출원일자 2000년08월17일

(87) 국제공개번호 WO 2001/12229

국제공개일자 2001년02월22일

(30) 우선권주장

제9919288.2호 1999년08월17일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

국제특허공개공보 제98/10747호*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아이박스 파마슈티컬스 에스.알.오.

체코 공화국 오파바-코마로브 747 70 오스트라브
스카 29/305

(72) 발명자

안드리섹토마스

체코오파바574705롤닉카36

스터츠릭밀란

체코오파바574705래티보르삭18

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

황광현

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 한정희

(54) 소수성 유효성분의 생체내이용효율을 향상시키기 위한 경구 또는 국소 투여용 약학적 제형

(57) 요약

본 발명은 다음 물질들을 배합하는 단계를 포함하는 경구 또는 국소 투여용 약학적 제제형의 점성도를 증가시키는 방법에 관한 것이다:

a) 하나 또는 그 이상의 소수성 활성 성분의 유효량;

b) 6 - 15 글리세롤 유닛을 갖는 지방산의 폴리글리세롤 에스테르류 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 화합물 5 내지 50 %;

c) 2 - 12 글리세롤 유닛을 갖는 지방산 및/또는 불포화 지방산의 폴리글리세롤 에스테르류 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 화합물 5 내지 50 %;

d) 트리글리세리드 마크로콜 글리세롤 에스테르, 부분 글리세리드나 지방산 또는 지방산의 마크로콜 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 화합물 5 내지 50 % 및 동시에 성분 b) 와 d) 사이의 비율은 0.1 : 1 내지 10 : 1 이며 ; 물 1 : 1 부피로 희석 시 희석하지 않은 조성물과 비교하여 제제형의 점성도가 적어도 5 배 만큼 증가하였다.

(72) 발명자

브라나알레스

체코오파바574705안토니나소비31

제고로브알렉산드르

체코도브라보다37316나바보르세22

스터츠릭조세프

체코흐라비니74763호라비니121

마사블라디미르

체코세스케부테조비세37000네톨릭카9

(81) 지정국

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

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

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

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

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

특허청구의 범위

청구항 1

다음의 성분 a), b), c), d) 및 e)를 포함하는, 사이클로스포린 및 탁산 중에서 선택한 소수성 유효성분의 생체내이용효율을 향상시키기 위한 경구 또는 국소 투여용 약학적 제형

a) 사이클로스포린 및 탁산 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 소수성 유효성분 0.1 내지 30.0 % ;

b) 10 이상의 HLB 값을 갖는, 다음 화학식 1의 지방산의 폴리글리세롤 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 겔화제 0.1 내지 60.0 %

화학식 1



이 식에서, N은 정수 4 내지 13이고, R은 H 또는 CO.R'이고, 상기 R'은 C₈₋₂₂ 포화, 불포화 또는 히드록시화 알킬이며, 적어도 하나의 R기는 수소가 아님 ;

c) 9 이하의 HLB 값을 갖는, 올레산의 폴리글리세릴 - 3 - 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 겔 - 형성 물질 0.1 내지 60.0 % ;

d) 트리글리세리드 마크로콜 글리세롤 에스테르, 부분 글리세리드나 지방산 및 지방산의 마크로콜 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 공 - 겔화제 물질 1.0 내지 60 % 이되, 여기서, 이러한 물질의 합성에서 반응하는 산화 에틸렌의 평균 양은 50 내지 150 몰이고, 동시에 성분 b)와 d) 사이의 비율은 0.1 : 1 내지 10 : 1 임 ;

및

e) 하나 또는 그 이상의 C₂ 내지 C₄ 알콜 5.0 내지 30 %

여기에서, 상기 성분 a), b), c), d) 및 e)의 백분율은 총 100 %에 대한 비율로 기재된 것이며, 물로 희석시 약학적 제형은 0.2 내지 500 μm의 크기를 갖는 다형태성 겔 입자의 분산액을

형성한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, $a : c$, $a : e$ 또는 이들 둘 다의 비율이 0.001 : 1 내지 10 : 1 범위를 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R' 은 C_{16-18} 포화 또는 불포화 알킬임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 4

제 3 항에 있어서, R' 은 올레산염, 리놀레산염, 스테아르산염, 리놀산염, 미리스틴산염, 라우르산염 및 이의 혼합물 중에서 선택한 것임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 성분 b) 는 지방산의 폴리글리세릴-10-에스테르 중에서 선택한 것임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 성분 d) 는 마크로콜 글리콜 수소화 피마자유임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 성분 b) 는 올레산의 폴리글리세릴-10-에스테르 중에서 선택한 것이고 ; 성분 c) 는 올레산의 폴리글리세릴-3-에스테르 중에서 선택한 것이며 ; 성분 d) 는 마크로콜 (1760) 글리세롤 수소화 피마자유임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 성분 a) 는 사이클로스포린이며, 여기에서, 성분 $a : c + e$ 의 비율이 1.001 : 1 내지 1.5 : 1 임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 성분 a) 는 탁산이며, 여기에서, 성분 $a : c + e$ 의 비율은 1.001 : 1 내지 1.5 : 1 임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 10

삭제

청구항 11

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 제형의 물리적 안정성, 화학적 안정성, 미생물 안정성, 관능 특성 또는 물리적 공정 특성을 변형시키기 위해 부형제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 12

제 1 항 또는 제 2 항의 약학적 제형을 함유한 겔라틴 캡슐을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 13

제 8 항에 있어서, 사이클로스포린은 사이클로스포린 A, 사이클로스포린 D 또는 사이클로스포린 G 임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 14

제 9 항에 있어서, 타산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 15

제 5 항에 있어서, 성분 d)는 마크로골 글리콜 수소화 피마자유임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 성분 b)는 올레산의 폴리글리세릴-10-에스테르 중에서 선택한 것이고 ; 성분 c)는 올레산의 폴리글리세릴-3-에스테르 중에서 선택한 것이며 ; 성분 d)는 마크로골 (1760) 글리세롤 수소화 피마자유임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 성분 a)는 사이클로스포린이며, 여기에서, 성분 a : c + e 의 비율이 1.001 : 1 내지 1.5 : 1 임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 제형의 물리적 안정성, 화학적 안정성, 미생물 안정성, 관능 특성 또는 물리적 공정 특성을 변형시키기 위해 부형제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 사이클로스포린은 사이클로스포린 A, 사이클로스포린 D 또는 사이클로스포린 G 임을 특징으로 하는 약학적 제형.

청구항 20

제 19 항의 약학적 제형을 함유한 젤라틴 캡슐을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 21

제 13 항의 약학적 제형을 함유한 젤라틴 캡슐을 포함하는 약제학적 제형.

명세서

- <1> 본 발명은 물에서 낮은 가용성을 나타내는 사이클로스포린류 및 타산류를 포함하는 소수성 유효성분의 생체내이용효율을 향상시키기 위한 경구 및 국소 투여용 약학적 제형에 관한 것이다.
- <2> 사이클로스포린류는 특정 섬유상 균류 특히, 일반적 톨리포클라디움 (Tolypocladium) 및 실린드로카르폰 (Cylindrocarpum)에 의해 자연적으로 형성된 2 차 대사산물로서 단일 고리, 폴리-N-메틸화된 운데카펩티드 그룹이다. 몇몇 치료학적으로 유용한 사이클로스포린은 부분 합성 또는 특정한 발효 과정에 의해 제조될 수 있다.
- <3> 사이클로스포린(사이클로스포린 A)은 림프계 세포, 특히 T 림프구에 선택적 면역 억제 효과를 나타내는 첫 번째 천연 물질이다. 이는 또한 면역 시스템의 다른 세포의 기능에 크게 영향을 미친다.
- <4> 전신 투여용 사이클로스포린은 기관 이식 또는 골수 이식에서 치료학적으로 사용된다. 사이클로스포린은 염증성 인자에 의한 다양한 자가면역 질환을 치료하는데 사용될 수 있으며 항 - 기생충성 제제로서 또한 사용할 수 있다.
- <5> 면역 억제 활성이 없는 특정 사이클로스포린류는 HIV-1 바이러스의 복제에 관한 저해 효과를 나타내며 AIDS 또는 AIDS 관련 복합체의 치료 및 예방 요법에 사용할 수 있다. 사이클로스포린 그룹은 또한 세포 증식 억제제에 대한 종양 세포의 교차 내성에 영향을 미치는데 유용한 화학적 활성 조절인자를 포함한다.
- <6> 사이클로스포린의 생체내이용효율은 물질의 이러한 그룹의 특이적 성질 뿐만 아니라 조성물 및 특정

한 약제학적 제형의 특성에 의해 영향을 받는다. 사이클로스포린을 함유하는 치료용 조성물을 제형화하는데 있어서 중요한 역할은 그들의 높은 지방친화성에 의한 것이다.

- <7> 물에서 이러한 유효물질의 용해도는 일반적으로 $25 \mu\text{g/ml}$ 를 초과하지 않으며 이 값은 유기체에서 정규적인 흡수에 필요한 것 보다 대략 100 배 정도 낮다. 사이클로스포린의 정해진 지방친화성은 시스템 n - 옥탄올/물에서 분배 계수 P 의 값으로 명시된다. 사이클로스포린의 경우에, $\log P$ 의 값은 2.08 내지 2.99 로 보고되었다.
- <8> 실제로 사용되는 사이클로스포린류 제형의 용인가능한 생체내이용효율을 얻기 위해 분산 시스템을 형성하였으며 친수성상, 소수성상 및 장력활성(tensoactive) 성분의 존재에 의해 특징지어졌다. 결과적으로 생성된 분산액은 전형적인 에멀전이거나 광학적으로 투명한 마이크로에멀전이다. 통상적으로 이용가능한 경구 투여용 조성물은 제 GB-A-2015339 호, 제 GB-A-2222770 호, 제 GB-A-2270842 호 및 제 GB-A-2278780 호에 기재된 바와 같이 상표명 Sandimunn[®], Sandimunn[®] - Neoral, Consupren[®], Implantra[®], Imusporin[®] 으로 공지되어 있다.
- <9> 친수성 염기가 생략되고 프로필렌 글리콜, 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 폴리올을 갖는 지방산의 부분 에스테르류로 치환되는 곳에서의 상기 시스템의 변형은 제 GB-A-2228198 호에 기재되어 있다.
- <10> 물에서 낮은 용해도를 나타내는 약물에 대한 담체계로서, 제 DE-A-4322826 호에는 지방친화성 성분으로서 트리아실 글리세롤의 존재 하에 10 보다 높은 HLB 를 갖는 비 - 이온성 텐시드(tenside)에 대한 공 - 텐시드로서 지방산류의 폴리글리세롤 에스테르류를 함유하는 조성물에 관해 기재되어 있다.
- <11> 제 GB-A-2248615 호에 기재되어 있는, 프로필렌 글리콜, 혼합된 모노-, 디- 및 트리글리세리드 및 친수성 텐시드를 포함한 부형제 내의 사이클로스포린류를 함유한 제형은 수중유형(oil-in-water type)의 전형적인 마이크로에멀전 전농축물(preconcentrate)이다.
- <12> 생약학적 분류에 따라, 사이클로스포린류는 IV 류 즉, 물에서의 용해도가 저조하고 생체내이용효율이 낮은 물질에 속한다(G L Amidon, Biopharmaceutics Drug Classification 및 International Drug Regulation, Capsugel Library, Bornem 1996, p 15 - 30).
- <13> 탁소이드류는 탁수스(Taxus) 의 몇몇 계통으로부터 분리된 천연 물질로 이루어진 그룹이다. 탁소이드류는 세포성 유사분열에 영향을 미치는 항종양 효과에 관해서 입증되어 있다. 이들은 위치 C_{13} 에서 에스테르 결사슬 및 4 - 중심고리원자를 갖는 옥시탄 고리(oxitanic ring)로 이루어진 탁산의 고리기를 함유한 디테르펜(diterpenic) 물질이다. 천연의 파클리탁셀 및 그것의 반합성 유도체인 도세탁셀은 종양 치료에 사용되었다. 탁산류는 사이클로스포린류 보다 물에서 훨씬 덜 용해된다. 제조 후에 즉시, 물에서의 파클리탁셀 용해도의 범위는 약 $5 \mu\text{g/ml}$ 이지만 지속기간에 형성된 파클리탁셀 수화물은 10 배 낮은 평형 농도($0.3 - 0.6 \mu\text{g/ml}$)를 갖는다.
- <14> 폴리글리세롤 아실에스테르에 기초한 조성물은 특허 문헌 예를 들어, 제 WO 98/05309 호에 공지되어 있다. 유효성분으로 사이클로스포린 및 디글리세롤에서 데카글리세롤과 펜타글리세롤에서 펜타데카글리세롤 아실에스테르류로 이루어진 지방산류의 하나 또는 그 이상의 부분 에스테르류로 이루어진 담체를 함유한 내복용 약학적 조성물에 관해 서술되어 있다. 이러한 방법으로 제조된 조성물은 본 분야의 숙련자에 의해 희석한 후에 약 1 - 2 μm 평균 입자 크기의 에멀전 유형으로 분산시키는 것이 가능해졌다. 입자는 도 1 에 나타난 바와 같이 구형이다. 그러나, 여전히 높은 생체내이용효율의 획득이 문제점으로 남아있다.
- <15> 유사하게, 제 WO 97/26003 호에는 폴리글리세롤 아실에스테르류의 사용에 관해 기술되어 있다. 상기 언급한 폴리글리세롤에스테르류외에 부형제는 무수헥소디메틸 유도체 및/또는 폴리에틸렌 글리세롤류 중에서 선택한 물질 및 글리세롤 모노아실에스테르류를 함유한다. 제형은 또한 부형제 및 국소적 산물에 특이적으로 적합한 리포아미노산의 안정성을 향상시키는 그밖의 다른 물질을 또한 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 구형의 입자를 함유하는 분산 시스템을 제공한다.
- <16> 지방산의 폴리글리세롤 에스테르류를 이용한 다른 분산 시스템은 마이크로에멀전이다. 제 EP-A-670715 호 또는 제 EP-A-334777 호에서, 폴리글리세롤로 이루어진 지방산의 에스테르류는 약학적 또는 미용학적 마이크로에멀전 또는 마이크로에멀전을 형성하는 조성물에 사용된다. Lachman 등의 ; Theory 및 Practice of Industrial Pharmacy, Lea & Febiger, Philadelphia 1970, p 463 에 규정된

바와 같이, 마이크로에멀전은 100 - 600 Å 범위의 분산된 입자 크기를 갖는 수중유형(oil-in-water) 또는 유중수형(water-in-oil)의 투명한 분산액이다. 마이크로에멀전에서 분산된 입자는 분산매에서 분산상의 나노드롭(nanodrop) 또는 미셀 응집체로 이루어져 있다. 분산된 입자의 형태는 대부분 구형이다.

<17> 유사하게, 제 CZ-A-283516 호에는 수상과 접촉하여 이액성의(lyotropic) 액체 결정을 형성하는 부형제의 하나의 성분으로서 폴리글리세롤 아실에스테르류의 사용에 관해 기재되어 있다. 본 발명의 명세서 및 다른 특허 문헌(예를 들어 제 EP-A-314689 호 또는 제 EP-A-126751 호)에 따라, 이액성의 액체 결정을 제공하는 시스템에 기초를 둔 약학적 조성물만이 주어진 시스템에서 용해되고/되거나 소수성을 나타내는 생물학적으로 유효물질의 제형에 적합하고 유리하다. 동시에 위장관 투여 후에 생체내에서의 액체 결정상의 형성 능력은 소수성의 약학적 조성물의 높은 생체내이용효율과 관련되어 있다.

<18> Pharmaceopeial Forum Volume 24, Number 3, 1998, p 6155 에 공개된 USP 23 에 대한 사이클로스포린 변형 캡슐에 관한 논문의 초안에 따라, 위장관에 마이크로에멀전을 투여한 후에 전 - 농축물(pre-concentrate)의 형태로 약학적 조성물의 분산에 의해 사이클로스포린의 높은 생체내이용효율이 야기된다. 상기 조성물의 희석 후에 분산이 일어나는지를 시험하기 위해 사용된 초안은 분산상에서 평균 50 nm 크기의 입자를 제공한다. 이러한 일반적 원칙은 몇몇 특허 문헌에 논의되어 있으나 고도의 지방산의 폴리글리세롤의 에스테르 사용에 관해서는 기재되어 있지 않다.

<19> 본 발명의 첫 번째 양상에 따라, 경구 또는 국소 투여용 약학적 제형의 점성도를 증가시키는 방법은 다음의 물질을 결합시키는 단계를 포함한다

<20> a) 하나 또는 그 이상의 소수성 유효성분의 유효량 ;

<21> b) 다음 화학식 1 의 지방산의 폴리글리세롤 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 화합물 5 내지 50 %

화학식 1

<22> $\text{CH}_2\text{OR}-\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{O}-[\text{CH}_2\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{O}]_N\text{CH}_2-\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{OR}$

<23> 이 식에서, N 은 정수 4 내지 13 이고, R 은 H 또는 CO.R' 이고, 상기 R' 은 C₈₋₂₂ 포화, 불포화 또는 히드록시화 알킬이며, 적어도 하나의 R 기는 수소가 아님 ;

<24> c) 다음 화학식 2 의 지방산 및/또는 불포화 지방산의 폴리글리세롤 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 화합물 5 내지 50 %

화학식 2

<25> $\text{CH}_2\text{OR}-\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{O}-[\text{CH}_2\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{O}]_N\text{CH}_2-\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{OR}$

<26> 이 식에서, N 은 정수 0 - 10 이고, R = H 또는 CO.R" 이고, 상기 R" 은 C₈₋₂₂ 포화, 불포화 또는 히드록시화 알킬이며, 적어도 하나의 R 기는 수소가 아님 ;

<27> d) 트리글리세리드 마크로콜 글리세롤 에스테르, 부분 글리세리드나 지방산 및 지방산의 마크로콜 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 화합물 5 내지 50 % 이되, 여기에서 이러한 물질의 합성에서 반응하는 산화 에틸렌의 평균 양은 50 내지 150 몰이고, 동시에 성분 b) 와 d) 사이의 비율은 0.1 : 1 내지 10 : 1 이며 ;

<28> 여기에서, 상기 백분율은 총 100 % 에 대한 비율로 기재하였으며 ;

<29> 물과 1 : 1 부피로 희석시 제형의 점성도는 희석하지 않은 조성물과 비교하여 적어도 5 배 만큼 증가하였다.

- <30> 바람직한 제형에 있어서, 최소의 부형제를 사용하였다. 이러한 결과는 제조 및 조절 조건에 있어 경제적이다. 각각의 성분 b) 내지 e)로부터의 단일 화합물이 바람직하다.
- <31> 본 발명의 두 번째 양상에 따라, 다음을 포함하는 경구 또는 국소 투여용 약학적 제형을 제공한다
- <32> a) 하나 또는 그 이상의 소수성 유효성분의 유효량 ;
- <33> b) 다음 화학식 1 의 지방산의 폴리글리세롤 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 화합물 5 내지 50 %
- <34> 화학식 1
- <35>
$$\text{CH}_2\text{OR}-\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{O}-[\text{CH}_2\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{O}]_N\text{CH}_2-\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{OR}$$
- <36> 이 식에서, N 은 정수 4 내지 13 이고, R 은 H 또는 CO.R' 이고, 상기 R' 은 C₈₋₂₂ 포화, 불포화 또는 히드록시화 알킬이며, 적어도 하나의 R 기는 수소가 아니다 ;
- <37> c) 화학식 2 의 지방산 및/또는 불포화 지방산의 폴리글리세롤 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 화합물 5 내지 50 %
- <38> 화학식 2
- <39>
$$\text{CH}_2\text{OR}-\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{O}-[\text{CH}_2\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{O}]_N\text{CH}_2-\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{OR}$$
- <40> 이 식에서, N 은 정수 0 - 10 이고, R = H 또는 CO.R" 이고, 상기 R" 은 C₈₋₂₂ 포화, 불포화 또는 히드록시화 알킬이며, 적어도 하나의 R 기는 수소가 아니다 ;
- <41> d) 트리글리세리드 마크로콜 글리세롤 에스테르, 부분 글리세리드나 지방산 및 지방산의 마크로콜 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 화합물 5 내지 50 % 이되, 여기에서 이러한 물질의 합성에서 반응하는 산화 에틸렌의 평균 양은 50 내지 150 몰이고, 동시에 성분 b) 와 d) 사이의 비율은 동시에 0.1 : 1 내지 10 : 1 이며 ;
- <42> 여기에서 상기 백분율은 총 100 % 에 대한 비율로 기재하였으며 ;
- <43> 물과 1 : 1 부피로 희석시 제형의 점성도는 희석하지 않은 조성물과 비교하여 적어도 5 배 만큼 증가하였다.
- <44> 본 발명은 본 발명의 두 번째 양상에 따라 IV 류 물질을 투여하기 위한 약제학적 제형의 제조방법에 대한 제형의 용도를 제공한다.
- <45> 경구 투여 후에 액체 결정 및 마이크로에멀전에도 기초를 두지 않은 시스템을 이용하여 놀랍게도 사이클로스포린류 및 탄산류의 높은 생체내이용효율을 성취할 수 있음이 밝혀졌다. 본 발명에 따라 제조된 시스템은 에멀전 유형의 분산액이 되지 않는다는 사실을 또한 발견하였다. 상을 혼합하면서 자발적으로 또는 거의 자발적으로 형성된 입자는 비 - 구형의 특징을 갖음을 예기치 않게 발견하였다. 동시에, 형성된 입자가 점성도에서의 극적 증가를 나타내더라도 분자의 비등방성 그룹화(anisotropic grouping)의 어떤 신호도 발견하지 못했다. 이러한 사실로부터 이는 물에서의 겔 - 유사 특성을 갖는 입자의 분산액임을 알 수 있었다.
- <46> 본 발명의 명세서에서 겔 - 유사 형질의 입자는 분산액에서 비 - 구형인 안정한 형태 또는 입체구조 형태로서 인지된다. 비 - 구형의 입자는 적어도 두 개의 상이한 수직의 크기를 가지고 있다.
- <47> 본 발명의 명세서에서 겔 에멀전(GEM, gel emulsion) 은 수상에서 겔 형질의 입자로 이루어진 분산액으로 인지된다.

- <48> 겔 에멀전의 전 - 농축물(PRO-GEM) 은 회석 또는 수상과 접촉한 후에 겔 에멀전이 되는 조성물 형태로 인지된다.
- <49> 친수성 겔화제(겔 형성을 야기하는 제제)와 지방친화성 겔 - 형성 상 사이의 상호작용에 의해 겔 입자가 형성된다. 상기 조성물은 입자성 겔 구조를 형성하며 수성 매질에서 자연적 분산을 촉진하는 성분을 함유할 것이다. 또한 조성물은 혼합물에서 산화성 또는 미생물 안정성을 보장하고, 좋지 않은 맛을 가리고 외형을 조절하거나 유효성분의 용해를 촉진하는 성분을 함유할 것이다. 조성물은 또한 점성도를 조절하는 성분을 함유할 것이다.
- <50> 본 발명에 따라 약학적 조성물은 생약학적 분류에 따른 IV 류의 유효물질을 제형화하는데 사용될 것이다. 또한 II 및 III 류의 물질을 사용할 경우에 편리한 점을 얻을 수 있다.
- <51> 본 발명의 세 번째 양상에 따라 경구 또는 국소 투여용 약학적 제형은 다음을 포함한다
- <52> a) 하나 또는 그 이상의 소수성 유효성분 0.1 내지 30.0 % ;
- <53> b) 폴리글리세롤의 지방산 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 겔화제 0.1 내지 60.0 % ;
- <54> c) 지방산 및/또는 불포화 지방 알코올을 갖는 폴리글리세롤의 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 겔 - 형성 물질 0.1 내지 60.0 % ;
- <55> d) 지방산의 마크로콜 글리세롤에스테르, 식물유의 마크로콜 글리세롤에스테르, 지방산의 마크로콜 에스테르, 모노-, 디- 및 트리 - 아실글리세롤의 모노- 및 디- 마크로콜 에스테르 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 공 - 겔화제 1.0 내지 60 % ;
- <56> e) 하나 또는 그 이상의 C₂ 내지 C₄ 알코올 5.0 내지 30 % ;
- <57> 여기에서, 상기 백분율은 총 100 % 에 대한 비율로 기재하였으며 ; 물로 희석시 제형은 0.2 내지 500 μm 의 크기를 갖는 다형태의 겔 입자의 분산을 형성하였다.
- <58> 본 발명의 명세서에서 사용된 백분율 및 양은 별다른 지시사항이 없다면 중량을 기준으로 나타낸 것이다.
- <59> 바람직한 제형에 있어서, a : c 및/또는 a : e 의 비율은 0.001 : 1 내지 10 : 1 의 범위이다.
- <60> 액체 - 액체에서의 입자와는 달리, 에멀전은 일반적으로 형태상 구형을 나타낸다. 본 발명의 입자는 예를 들어 타원형, 로드 - 유사형 또는 줄 - 유사형과 같은 비 - 구형의 1/2 이상의 실질적 부분을 함유할 것이다. 바람직하게 중량에 대한 1/2 이상의 입자는 넓이 또는 지름의 두 배 이상의 길이를 갖도록 연장되어있다. 본 발명의 제형은 1 내지 100 μm , 바람직하게는 5 내지 20 μm 범위의 평균 크기를 갖는 입자 크기 분포를 나타낼 것이다. 제형은 10 μm 까지 또는 그 이상(예를 들어, 20 내지 50 μm) 의 크기를 갖는 각각의 입자를 함유할 것이다.
- <61> 본 발명의 제형은 예를 들어 생체내에서 수동 교반 또는 진탕에 의해 혼합함으로써 제조될 것이다. 액상 제형은 투여하기 전에 물, 우유 또는 그밖의 다른 음료수와 혼합될 것이다. 고속의 교반은 편리하지 않지만 특히 소형의 입자 크기(바람직하다면 약 200 nm) 를 얻고자 할 때 사용될 것이다.
- <62> 예를 들어 캡슐 내에 겔 - 에멀전 전 농축물을 포함한 약제학적 제형은 위장관에서 수상과 혼합된다. 본 발명의 다형태 입자를 형성하도록 위장관에서의 충분한 전단력(Shear force)을 사용하였다.
- <63> 본 발명의 약학적 조성물은 약 1 : 5 (조성물 : 수상) 내지 약 1 : 100 의 비로 수상과 혼합하여 희석시킨 후에, 0.2 - 500 μm 사이의 평균 입자 크기를 갖는 겔 입자의 분산을 물에서 수득할 수 있다는 점이 특징이다. 이러한 분산액을 겔 에멀전(GEM) 이라 언급하였다.
- <64> 겔 에멀전 전 - 농축물(PRO-GEM) 은 전 - 농축물 또는 캡슐과 같은 단일 투여 약제학적 제형으로 투

여될 수 있다.

<65> 성분 a) 는 물에서 통상적인 제형으로 사용하기에는 불충분한 가용성을 갖는 생물학적 유효성분을 포함하므로 생체내이용효율이 낮다. 이러한 생약학적 분류에 따라, 이들은 물에서 낮은 가용성을 갖는 2 군 및 4 군의 물질에 속한다. 이러한 물질은 면역억제제, 항종양성 화학치료제, 당류 대사에 영향을 미치는 물질, 펩티드와 리피드, 칼슘 채널에 영향을 미치는 제제, 비 - 스테로이드성 항염증제(antiflogistics) 및 비타민을 포함한다.

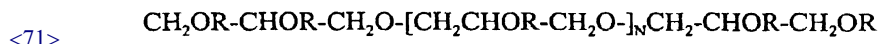
<66> 면역억제제는 소수성 화합물이며 N - 메틸화된 고리 운테카펩티드를 포함한다. 사이클로스포린류를 사용하는 것이 바람직하며, 특히 시클로스포린(ciclosporin) (시클로스포린이나 사이클로스포린 A 로도 알려짐), [Nva]² - 시클로스포린 (사이클로스포린 G) 및 [Melle]⁴ - 시클로스포린을 사용하는 것이 바람직하다. 비 - 면역억제성 사이클로스포린, 예를 들어 [3' 케토MBmt]¹ - [Val]² - 시클로스포린도 또한 사용할 수 있다. 이 화합물을 언급할 때, 다양한 약전에서 상이한 철자로 표기해 왔다. 본 명세서에서, 이들 화합물 및 그의 유도체는 편리하게 사이클로스포린이라는 이름으로 언급하였다. 다른 면역억제제, 그람 양성 스트렙토마이세스 박테리아에 의해 생산되는 마크롤라이드 (라파마이신, 타크롤리무스) 또는 그의 유도체도 사용할 수 있다.

<67> 항종양성 화학치료제는 탄산류, 바람직하게는 도세탁셀 또는 파클리탁셀을 포함한다.

<68> 본 발명에 따라 제형화되는 생물학적 유효성분은 디클로페낙, 이부프로펜, 니페디핀, 트리암시놀론, 토코페롤 중에서 선택할 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 30 % 정도의 유효성분을 함유할 수 있다.

<69> 젤화제로 간주되는 성분 b) 는 지방산의 폴리글리세롤 에스테르 중에서 선택하며 다음 화학식 1 을 갖는다 :

<70> 화학식 1



<72> 이 식에서, N 은 정수 4 - 13 이고, R = H 또는 CO.R' 이고, 상기 R' 은 C₈₋₂₂ 포화, 불포화 또는 히드록시화 알킬이며, 적어도 하나의 R 기는 수소가 아니다.

<73> 바람직한 성분 b) 는 매질의 부분 에스테르 및 폴리글리세롤 에스테르 또는 긴 사슬 지방산이다. 이들은 적어도 10 의 HLB 값을 갖는 것이 바람직하다.

<74> 지방산을 갖는 폴리글리세롤 에스테르는 일반적으로 해당 지방산류에 의한 폴리글리세롤의 부분적 또는 완전 에스테르화, 또는 폴리글리세롤에 의한 식물유의 트랜스 - 에스테르화 둘 중 하나에 의해 제조된다. 각각의 폴리글리세롤 모노에스테르는 에스테르 가수분해 반응 수에 의해 특정화된다. 중합 반응 정도는 히드록시기의 수에 의해 가장 잘 알 수 있다. 약 10 보다 큰 HLB 값을 갖는 폴리글리세롤 에스테르는 친수성인 것으로 간주할 수 있다. 약 9 미만의 HLB 값을 갖는 폴리글리세롤 에스테르는 지방친화성인 것으로 간주할 수 있다. 성분 b) 에 적당한 물질은 다음을 포함한다 :

화합물명(INCI)		
폴리글리세롤 - 6 - 모노라우레이트	6	14.5
폴리글리세릴 - 10 - 모노라우레이트	10	15.5
폴리글리세릴 - 10 - 모노미리스테이트	10	14.0
폴리글리세릴 - 10 - 모노스테아레이트	10	12.0
폴리글리세릴 - 10 - 모노 - 디올레이트	10	11.0
폴리글리세릴 - 10 - 디이소스테아레이트	10	10.0
폴리글리세릴 - 6 - 모노미리스테이트	6	11.0
폴리글리세릴 - 8 - 모노올레이트	8	11.0
폴리글리세릴 - 10 - 모노올레이트	10	12.0

<75>

<76> 상기 언급한 폴리글리세롤 에스테르는 상표명 NIKKOL[®]의 닉코 케미컬즈 코포레이션, 상표명 SANTONE[®]의 더키 푸즈(Durkee Foods), 상표명 ISOLAN[®]의 골드슈미트(Goldschmidt) 또는 상표명 CAPROL[®]의 아비텍 코포레이션(Abitec Corp)에서 입수할 수 있다. 통상적으로 입수가능한 폴리글리세릴 에스테르는 예를 들어 히드록시 값에 의해 측정된 바와 동일한 성질을 갖는 명명된 에스테르 또는 에스테르의 혼합물을 주로 함유하는 혼합물일 수 있다.

<77> 본 발명의 조성물에 사용되는 성분 b) 및 c)의 폴리글리세롤 에스테르는 다음의 순도 조건을 만족한다 :

<78> 산성 no = 최대 6 ; 중금속 함량 = 최대 10 ppm ; 물 함량 = 최대 2 % ; 지방산의 Na 염 함량 = 최대 2 % (Na 스테아르산염); 총 재 = 최대 1 %.

<79> 바람직한 젤화제 화합물 b)는 미리스틴산염, 라우르산염, 올레산염, 스테아르산염, 리놀레산염 및 리놀산염을 함유한 C₁₂₋₂₂ 포화, 불포화 또는 히드록시화 지방산의 폴리글리세릴 에스테르 중에서 선택하였다. 특히 C₁₆₋₂₂ 지방산이 바람직하다. C₁₆₋₁₈, 즉 스테아르산염, 올레산염, 라우르산염, 리놀레산염 및 리놀산염이 가장 바람직하다. 혼합물을 사용할 수 있다. 올레산염 에스테르 또는 이의 혼합물이 가장 바람직하다.

<80> 이러한 산의 트리글리세릴 에스테르(N = 1)가 특히 사이클로스포린의 제형에 적합한 것으로 밝혀졌다.

<81> 겔 - 형성 물질로 간주되는 성분 c)는 지방산 및/또는 불포화 지방 알코올의 폴리글리세롤 에스테르 중에서 선택하였으며 화학식 2가 바람직하다 :

<82> 화학식 2

<83>
$$\text{CH}_2\text{OR}-\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{O}-[\text{CH}_2\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{O}]_N\text{CH}_2-\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{OR}$$

<84> 이 식에서, N은 정수 0 - 10이고, R = H 또는 CO.R"이고, R"은 C₈₋₂₂ 포화, 불포화 또는 히드록시화 알킬이며, 적어도 하나의 R기는 수소가 아니다.

<85> 바람직한 성분 c)는 폴리글리세롤 에스테르 및 지방산 및/또는 지방 알코올의 부분 에스테르이다. 바람직한 성분 c)는 9보다 크지 않은 HLB 값을 갖고 있다. 성분 c)에 적합한 물질은 다음을 포함한다 :

	글리세롤 단위 번호	HLB
폴리글리세릴 - 3 - 모노올레이트	3	6.5
폴리글리세릴 - 6 - 디올레이트	6	8.5
폴리글리세릴 - 10 - 테트라올레이트	10	6.2
폴리글리세릴 - 10 - 데카올레이트	10	3.5
폴리글리세릴 - 2 - 모노스테아레이트	2	5.0
폴리글리세릴 - 10 - 펜타스테아레이트	10	3.5

<86>

<87> 상기 언급된 폴리글리세롤 에스테르는 상표명 NIKKOL[®] 의 닉코 케미컬즈 코포레이션 ; 또는 CAPROL[®] 의 아비텍 코포레이션에서 입수가 가능하다.

<88> 지방산 및/또는 불포화 지방 알콜의 폴리글리세롤 에스테르 중에서 선택한 겔 - 형성 물질을 포함하는 바람직한 성분 c) 는 본 발명의 C₈₋₂₂ 불포화 지방 알콜 중에서 선택한 물질이다. 바람직하게 올레일 알콜(9 - 옥타데칸 - 1 올) 은 예를 들어 다음의 순도 조건을 만족시키기 위해 사용할 수 있다 :

<89> Mr = 268, 49 ; 굴절률 = 1,458 - 1,460 ; 산성 no < 1 ; 히드록실 no = 205 - 215 ; 요드 no = 85 - 95.

<90> 바람직한 겔 - 형성 성분 c) 는 미리스틴산염, 라우르산염, 올레산염, 스테아르산염, 리놀레산염 및 리놀산염을 포함하는 C₈₋₂₂ 포화, 불포화 또는 히드록시화 지방산의 폴리글리세릴 에스테르 중에서 선택한 것이다. C₈₋₁₈ 지방산이 바람직하고, 라우르산염, 올레산염 및 미리스틴산염을 포함한 C₈₋₁₆ 지방산이 보다 바람직하다. 혼합물을 사용할 수 있다. 올레산염이 가장 바람직하다.

<91> N = 8 인 이러한 산의 폴리글리세릴 - 10 - 에스테르가 특히 사이클로스포린의 제형에 적합한 것으로 밝혀졌다.

<92> 공 - 겔화제로 간주될 수 있는 성분 d) 는 지방산의 마크로폴글리세롤 에스테르 중에서 선택할 것이다. 마크로폴 글리세롤과 C₈₋₂₂ 포화 또는 불포화 지방산의 에스테르를 포함한다.

<93> 특히 식물유, 예를 들어 수소화 및 비수소화된 리신유, 아몬드유 또는 옥수수유에 있는 마크로폴 글리세롤이 바람직하다. 이들은 일반적으로 다량의 에틸렌 산화물 및 공지된 조건 하에서 적절한 유형의 오일과의 반응에 의해 제조된다. 특히 반응한 에틸렌 산화물의 몰(1 + m + n + x + y + z) 및 HLB 의 값을 수치로 특정한 다음의 물질이 바람직하다.

	(1+m+n+x+y+z)	HLB
마크로폴 (1540) 리신 - 올레익 글리세리드	35	12-14
마크로폴 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	40	12.5-16
마크로폴 (2200) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	50	13.5
마크로폴 (2640) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	60	14.5
마크로폴 (3520) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	80	15
마크로폴 (4400) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	100	16.5
마크로폴 (2640) 아몬드 - 올레익 글리세리드	60	15
마크로폴 (2640) 옥수수 - 올레익 글리세리드	60	15

<94>

<95> 상기 언급된 물질의 특징적인 물리적, 화학적 파라미터는 다음과 같다 :

<96> 산성 no ≤ 2 ; 히드록실 no = 40 - 60 ; 요드 no < 1^{*} ; 에스테르 가수분해 반응 no = 40 - 70 ; 물의 함량

< 3 % ; (* - 마크로골(1540) 리신 - 올레익 글리세리드 = 28 - 32).

- <97> 이 물질들은 예를들어 상표명 Cremophor[®], Nikkol[®], Simulsol[®], Mapeg[®], Crovol[®] 으로 상업적으로 입수가능하다.
- <98> 상업적으로 입수가능한 상표명 Gelucire[®] 인 모노-, 디-, 트리아실글리세롤의 특정한 혼합된 모노-, 디 - 마크로골에스테르 또한 바람직하다. 특히 Gelucire[®] 50/13 및 44/14 는 입수가능한 바람직한 산물이다. 바람직한 물리화학적 특성은 다음과 같다 :
- <99> 산성 no < 2,00 ; 에스테르 가수분해 반응 no = 65 - 95 ; 요드 no < 2 ; 히드록실 no = 36 - 56 ; 과산화물 no < 6 ; 알칼리성 불순물 < 80 ppm ; 유리 글리세롤 < 3,00 %.
- <100> 성분 d) 로서 사용하기에 바람직한 선택적인 조성물은 상업적으로 입수가능한 산성 no < 1 ; 물의 함량 < 0.5 % ; 에스테르 가수분해 반응 no = 53 - 63 및 히드록실 no = 90 - 110 를 갖는 상표명 Solutol[®] HS 15 인 마크로골(660) - 12 - 히드록시스테아레이트 같은 지방산의 마크로골에스테르이다.
- <101> 성분 d) 는 보통 총계의 1 - 60 % 로, 바람직하게는 5 - 50 % 의 범위, 가장 바람직하게는 15 - 50 % 및 가장 바람직하게는 15 - 40 % 로 조성물에 일반적으로 존재한다.
- <102> 성분 e) 는 C₂ - C₄ 알카놀, 바람직하게는 약전 특징의 에틸 알콜로부터 선택된다. 선택적인 알카놀은 프로페놀 및 부테놀의 이성질체를 포함한다. 혼합물을 사용할 수 있다. 국소 투여용으로는 프로판 - 2 - 올, 또는 2 - 메틸 - 1 - 프로판올이 바람직하다.
- <103> 본 발명의 조성물에서 사용할 수 있는 다른 부형제들은 물리화학적 및 미생물의 안정성(예를 들어 항산화제, 토코페롤과 같은 항 미생물 첨가물, 메틸파라벤), 관능 특성(예를 들어 천연이거나 천연과 유사한 향미에 기초한 미각 중화제), 또는 공정을 제한하는 물리적 특성(예를 들어 점성도 또는 녹는점)에 영향을 미친다. 다음의 물질은 이러한 물질 중에서 포함될 수 있다 : 물 또는 약학적으로 용인가능한 용제, 예를 들어 셀룰로오스, 키토산, 알긴산염, 폴리카보필등의 유도체로부터 선택한 친수성 콜로이드.
- <104> 겔 전 - 농축물에 기초하는 조성물은 액체 배지에 적용시킨 후에 초기 불규칙한 모양의 겔 형질의 입자로 분산되는 것으로 특징지어질 것이다. 이러한 조성물의 높은 생체내이용효율은 점막부착과 관련되어 있다. 이들의 양친매성의 결과에 따라, 이러한 입자는 융합하지 않고 액체 배지에서 상동적으로 분산될 것이다. 지방친화성 표면과의 접촉에서 입자는 표면에 남아있게 되고 입자의 점성도와 흡착도로 인해 막을 통과하여 약물 침투를 가능하게 하는 충분한 농도 기울기를 제공한다.
- <105> 본 발명을 실시예 및 다음의 첨부된 도면으로 추가로 기재하였지만 이로 인하여 본 발명을 제한하려는 의도는 아니다 ;
- <106> 도 1 은 W0 98/05309 에 따른 분산액을 현미경 사진으로 나타낸 것이다 ;
- <107> 도 2 는 본 발명에 따른 분산액을 현미경 사진으로 나타낸 것이다 ;
- <108> 도 3 은 실시예 6 에서의 사이클로스포린의 혈액 수준을 보여주는 그래프를 나타낸 것이다 ;
- <109> 도 4 부터 8 까지는 추가로 본 발명에 따른 분산액을 현미경 사진으로 나타낸 것이다.

실시예

- <110> 실시예 1
- <111> 경구 또는 국소 투여용 사이클로스포린을 함유하는 용액 :

<112> 다음의 성분을 사용하였다.

a) 사이클로스포린 A	3600 g
b) 폴리글리세롤 - 10 - 모노 - 디올레이트	7200 g
c) 올레일 알콜	7200 g
d) 마크로콜 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	14400 g
e) 에탄올	4000 g
f) 디 - α - 토크페롤	180 g

<113>

<114> 성분 a) 를 성분 e) 및 c) 와 혼합하였다. 모든 혼합물을 유효성분이 용해될 때까지 균질화하였다. 그리고 난 후에, 성분 b), c) 및 다른 보조성분을 첨가하였다. 완전한 균질화 후에, 그 결과로 생성된 용액을 비활성 환경에서 가스가 스며들지 않는 도관(gasproof vessel)으로 다공성 0.2 - 5.0 μm 의 소수성 막 GVHP(Millipore ; 밀리포어)를 통해 여과하였다. 사용이 요구될 때까지 여과한 용액을 비활성 환경 하에서 가스가 스며들지 않는 마개(gas-proof stopper)가 갖추어진 50 ml 병속에 채웠다.

<115> 실시예 2

<116> "Elongated 0" 크기의 경질 젤라틴 캡슐

<117> 다음의 성분을 사용하였다.

a) 사이클로스포린 A	50.0 mg
b) 폴리글리세릴 - 10 - 모노올레이트	100.0 mg
c) 폴리글리세릴 - 3 - 모노올레이트	15.0 mg
d) 마크로콜 (2640) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	140.0 mg
e) 에탄올	80.0 mg

<118>

<119> 경질 젤라틴 캡슐의 충전물을 실시예 1 과 동일한 방법으로 제조하였고 크기가 "E0" 인 경질 젤라틴 캡슐 안에 채워졌다.

<120> 실시예 3

<121> 경구 투여용 사이클로스포린을 함유하는 용액

<122> 다음의 성분을 사용하였다.

a) 사이클로스포린	5.00 g
b) 폴리글리세롤 (10) 올레이트	9.50 g
c) 폴리글리세롤 (3) 올레이트	15.50 g
d) POE (40) 수소화 피마자유 (마크로콜 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드)	14.00 g
e) 무수 에탄올	6.00 g

<123>

<124> 실시예 1 에 기재된 것처럼 100 mg/ml 투여량의 경구용 용액을 제공하기 위해 성분을 혼합하고 유효성분이 용해될 때까지 균질화하여 용해시킨 다음 여과시키고 50 ml 병에 채웠다.

<125> 실시예 4

<126> 연질 젤라틴 캡슐

<127> 다음의 성분을 사용하였다.

<128> 충전물의 조성;

a) 사이클로스포린	100,00 mg
b) 폴리글리세롤 (10) 올레이트	210,00 mg
c) 폴리글리세롤 (3) 올레이트	350,00 mg
d) POE (40) 수소화 피마자유	315,00 mg
e) 에탄올	135,00 mg

<129>

<130> 연질 젤라틴 캡슐의 충전물을 실시예 1 과 유사한 방법으로 제조하였다. 순수한 물, 글리세롤, 소르비톨, 및 젤라틴의 혼합에 의해 젤라틴 캡슐을 제조하였다. 일반적인 방식으로 용액을 균질화, 착색제를 첨가하고 100 mg 투여량의 캡슐을 제조하였다.

<131> 실시예 5

<132> 타원형 20 크기의 연질 젤라틴 캡슐

<133> 다음의 성분을 사용하였다.

a) 사이클로스포린 A	100.0 mg
b) 폴리글리세릴 - 6 - 모노라우레이트	120.0 mg
c) 폴리글리세릴 - 10 - 테트라올레이트	410.0 mg
d) Gelucire 50/13	300.0 mg
e) 에탄올	170.0 mg

<134>

<135> 연질 젤라틴 캡슐의 충전물을 실시예 1 과 동일한 방법으로 제조하였다. 이 충전물을 가스가 스며들지 않는 마개가 갖추어진 201 스테인레스강 도관에서 여과하였다. 여과와 캡슐화 과정 동안에 충전물을 비활성 환경에서 유지시켰다. 젤라틴 혼합물의 표준형으로 일반적인 방법을 사용하여 캡슐화 하였다.

<136> 실시예 6

<137> 크기 3 의 경질 HPMC 캡슐 (Shionogi Oualicaos)

<138> 다음의 성분을 사용하였다.

a) 사이클로스포린 A	25.0 mg
b) 폴리글리세릴 - 10 - 미리스테이트	50.0 mg
c) 폴리글리세릴 - 10 - 펜타스테아레이트	70.0 mg
d) 마크로폴 (2640) 아몬드 - 올레익 글리세리드	75.0 mg
e) 에탄올	30.0 mg

<139>

<140> 성분 a) 를 성분 e) 및 b) 와 혼합하였다. 혼합물을 40 - 50 °C 로 가열하고 성분 a) 가 용해될 때까지 균질화하였다. 그리고 난 후에, 성분 d) 를 첨가하였다. 마지막으로 성분 c) 를 첨가하였다. 혼합물을 계속해서 혼합하였다. 혼합물의 온도는 제조되는 동안에 60 °C 를 초과하면 안된다. 모든 성분의 완전 용해 및 균질화 후에, 산물을 전처리 필터를 통해 여과하고 크기 3 의 경질 셀룰로스 캡슐(예를 들어 쿨타파름에서 입수)에 채웠다.

<141> 실시예 7

<142> 겔 에멀전의 시각화

<143> 특허출원 WO 98/05309 실시예 1 에 따른 전 - 농축물 및 본 발명에 기재된 전 - 농축물을 각각 물과 1 : 20(생산물 : 물)의 비율로 희석하였고 온도 25 ± 1 °C 에서 10 분 동안 실험실 진탕기(IKA HS -

B20)에서 분산하였다. 분산된 시료의 사진은 광학 망원경에 연결된 COHU 카메라에 의해 얻어졌다. 이 사진을 소프트웨어 LUCIA™(라보라토리 이메징 인코포레이티드)에 의해 평가하였다. WO 98/05309 에 따른 에멀전 형태의 분산액을 현미경 사진으로 도 1 에서 나타내었다. 본 발명의 실시예 1 에 따른 전 - 농축물로부터 야기된 겔 에멀전 유형의 분산액을 현미경 사진으로 도 2 에서 나타내었다.

실시예 8

겔 에멀전의 전 - 농축물에 기초하는 의약품 생산물의 생체내이용효율의 검증

실시예 1 에 따른 조성물을 상업적으로 입수할 수 있는 마이크로에멀전 Neoral® 경구용 용액과 비교하였다. 실시예 1 에 따른 조성물에 임상코드 L363 이 주어지고, Neoral® 경구용 용액을 코드 L352 하에서 실험하였다.

2-상 실험에서 5 마리의 비 - 글견(beagle dog)에게 100 mg 사이클로스포린을 1 회량 투여한 후에 약 동학을 비교하였다. 12 - 36 개월된 몸무게가 9 - 15 kg 인 수컷에게 임의로 물과 함께 하루에 300 g 씩의 분량으로 표준 펠렛 식이를 제공하였다. 0, 1, 2, 3, 5, 8, 12 및 24 시간 간격으로 정중전완정맥으로부터 혈액시료를 수집하였다. 혈액시료를 콤플렉손을 사용하여 안정화시키고 비 - 특이적 방사선면역측정법을 수행하여 분석할 때까지 냉장기에서 유지시켰다. 사이클로스포린 A 혈액 농도의 평균값에 의해 나타나는 평균 생체내이용효율의 비교를 도 3 에 나타내었다. 물과 희석한 후에, 0.2 - 500 μ m 평균 크기의 비 - 구형 입자의 분산을 형성하는 겔 에멀전 전 - 농축물에 기초한 생산물의 생체내이용효율이 평균 약 100 nm 크기 입자의 마이크로에멀전을 형성하는 생산물의 생체내이용효율 보다 높거나 비교될 수 있음을 이러한 사실로부터 알 수 있었다.

실시예 9

파클리탁셀을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐의 충전물

다음의 성분을 사용하였다.

a) 파클리탁셀	78.75 mg
b) 폴리글리세릴 - 10 - 모노 - 디올레이트	205.00 mg
c) 폴리글리세릴 - 3 - 모노올레이트	129.50 mg
c) 올레일 알콜	205.00 mg
d) 마크로폴 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	302.00 mg
e) 에탄올	129.50 mg

실시예 10

연질 젤라틴 캡슐의 조성물

<154> 다음의 성분을 사용하였다.

a) 파클리탁셀	78.75 mg
a) [3'-케토MBmt] ¹ - [Val] ² - 사이클로스포린	52.50 mg
b) 폴리글리세릴 - 10 - 모노 - 디올레이트	187.50 mg
c) 올레일 알콜	187.50 mg
c) 폴리글리세릴 - 3 - 모노올레이트	112.50 mg
d) 마크로골 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	302.00 mg
e) 에탄올	129.50 mg

<155>

<156> 실시예 11

<157> 니페디핀을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐의 충전물

<158> 다음의 성분을 사용하였다.

a) 니페디핀	20.00 mg
b) 폴리글리세릴 - 10 - 모노 - 디올레이트	205.00 mg
c) 폴리글리세릴 - 3 - 모노올레이트	129.50 mg
c) 올레일 알콜	205.00 mg
d) 마크로골 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	302.00 mg
e) 에탄올	129.50 mg

<159>

<160> 실시예 12 - 17

<161> 표 1 은 본 발명을 설명하는 제조의 예를 나타낸 것이다.
과 동일하다.

제조방법은 실시예 1 의 제조방법

표 1

실시예 No/ 성 분	A	B	C ₁	C ₂	D	E
10	10.0	19.0	19.0	12.0	28.0	12.0
11	10.0	23.0	19.0	15.0	28.0	5.0
12	10.0	13.0	19.0	8.0	28.0	20.0
13	0.1	5.0	19.9	15.0	50.0	10.0
14	10.0	37.0	19.0	12.0	10.0	12.0
15	10.0	1.0	19.0	30.0	28.0	12.0
16	0.1	21.1	---	34.7	31.1	13.0
17	30.0	10.0	15.0	6.0	22.0	17.0

<162>

다음의 원료를 실시예 10 - 17 에서 사용하였다:

A - 사이클로스포린 A
B - 폴리글리세릴 - 10 - 모노 - 디올레이트(모노 및 디올레이트의 혼합물)
C ₁ - 올레일 알콜
C ₂ - 폴리글리세릴 - 3 - 모노올레이트
D - 마크로폴 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드
E - 에탄올

실시예 18

생체내이용효율의 평가 및 입자의 크기 분포

12 명의 건강한 지원자들로부터 생체내이용효율의 연구에서 각각 100 mg 의 사이클로스포린을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐에 있는 두 개의 상이한 제형의 생체내이용효율을 비교하였다(제형 A - GEM101 및 제형 B - GEM304). Noreal[®] 100 mg 캡슐은 1 - 150 μ m 의 범위 안에서 분산을 나타내었다(제형 C). 신규한 약물 수송 시스템의 시각적 관찰 및 입자 크기 분포의 정확한 평가를 실행하였다.

시각 관찰에 기초한 신규한 시스템은 GEM(Gel based Emulsion ; 에멀전에 기초한 젤)으로 언급되었다.

캡슐 충전물을 포함하는 사이클로스포린의 조성물 :

제형 A - GEM101 :

a) 사이클로스포린 A	1.020 g
b) 폴리글리세릴 - 10 - 모노올레이트	2.040 g
c) 폴리글리세릴 - 3 - 모노올레이트	3.380 g
d) 마크로폴 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	3.000 g
e) 에탄올	1.330 g

제형 B - GEM304 :

a) 사이클로스포린 A	1.020 g
b) 폴리글리세릴 - 10 - 모노올레이트	2.630 g
c) 폴리글리세릴 - 3 - 모노올레이트	1.580 g
c) 올레일 알콜	1.105 g
d) 마크로폴 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	2.450 g
e) 에탄올	1.300 g

입자 크기 분포

신규한 GEM 제형의 입자 크기 분산을 마스터사이저 마이크로, 버전 2.18(말베른 인스트러먼츠 리미티드)을 사용하여 평가하였다. 제형 A(GEM101) 및 제형 B(304)의 입자 크기 분포의 히스토그램은 제형 A(각각 B)의 효과적인 지름이 92.05 μ m(36.23 μ m) 임을 보여준다.

생물학적 등가성 연구 계획

12 명의 건강한 백인 남성 자원자들(18 - 45 세이고 이들의 이상적인 몸무게의 ± 10 % 인 몸무게)에게 개방 라벨, 무작위로 3 - 단계의 교차연구를 연구하였다. 실험약물 및 기준약물을 금식상태에서 단일 경구투여량으로 임의의 순서로 투여하였다. 각각의 투여량은 200 mg 의 사이클로스포

린(100 mg 캡슐 2 개) 을 포함한다. 처리 사이의 세척기간은 적어도 7 일이다. 각각의 연구 단계에서, 14 개의 혈액 시료를 투여하기 전에 채취하고 투여후 20, 40, 60 분, 및 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12 및 24 시에 채취하였다. 전체 연구 동안에 부작용이 나타나는지를 모니터하였다.

<178> EDTA 가 처리된 플라스틱 튜브(Sarstedt Monovettes)를 정중전완정맥에 넣어 혈액을 채취하였다. 시료를 저온 냉동(-20 °C) 하였다.

<179> 사이클로스포린의 전체 혈중 농도는 특정한 RIA 의 평균에 의해 측정하였다. $AUC_{(0-\infty)}$ 및 C_{max} 는 생체내이용효율의 평가에서 일차의 변수로서 정의되었다. $AUC_{(0-t)}$, T_{max} , $T_{1/2}$ 는 이차의 변수이다.

<180> 모 화합물의 농도/시간 데이터로부터, 탑피트(TopFit) 2.0 을 사용하여 비 - 구획 분석에 의한 각각 개별적인 데이터에 의해 약동학적 파라미터를 측정하였다.

<181> C_{max} 및 T_{max} 는 관찰된 농도 - 시간 데이터로부터 직접적으로 얻어졌다. 약제 소실율 상수 (elimination rate constant)(k_{el})를 혈청 농도 - 시간 곡선의 끝부분의 로그 - 선형 최소제곱법 회귀 분석에 의해 계산하였다. 농도 - 시간 곡선 $AUC_{(0-t)}$ 의 영역을 선형 사다리꼴 공식에 의해 최종의 측정될 수 있는 농도 - 시간 시점(t) 까지 계산하였다. 무한대로의 외삽법(AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$)을 약제 소실율 상수에 의해 최종으로 관찰된 농도로 나누어 완성하였다.

약동학적 데이터의 요약

파라미터	T1/2 [h]	Tmax [h]	Cmax [ng/ml]	AUC(0-t) [ng*h/ml]	AUC(0-inf) [ng*h/ml]
제형 : A					
Arit.Mean	6.24	1.33	1372.69	4631.75	4861.85
S.D.	1.3	0.33	351.28	1204.56	1241.87
Geom.Mean	6.12	1.3	1329.84	4483.35	4712.35
최소	4.06	1	908.1	2635.32	2873.57
최대	8.24	2	1930.3	6432.76	6684.33
제형 : B					
Arit.Mean	6.41	1.5	1196.49	4430.33	4696.56
S.D.	1.3	0.48	308.26	1032.91	1143.13
Geom.Mean	6.29	1.43	1161.84	4326.15	4576.94
최소	4.21	1	851.8	3130.66	3254.08
최대	8.93	2.5	1785	6206.13	6643.15
제형 : C / 기준					
Arit.Mean	6.13	1.33	1358.95	4647.01	4887.55
S.D.	1.32	0.33	380.35	1358.41	1430.5
Geom.Mean	5.99	1.3	1307.19	447208	4705.55
최소	3.92	1	820.7	2953.47	3028.58
최대	7.87	2	1805.3	7330.08	7686.89

실시예 19

상이한 제형의 시각화

입자의 상이한 형태를 본 출원에서 기재된 제형의 분산에 의해 얻을 수 있다. 희석했을 때 다음의 조성물은 다형태의 겔 입자의 분산을 나타낼 것이다. 이 시각화 기술은 실시예 5 에 기재되어있다.

실시예 18 에서의 제형 A 및 B 를 시각화하였다. 측정된 입자크기(마스터사izer 마이크로 : 실시예 18) 및 관찰한 입자크기 사이의 불일치는 상이한 분산 기술의 사용 및 측정값의 평균에 의해 발생한다. 마스터사izer 마이크로에 의해 측정된 시료는 고속 혼합기에서 계속해서 혼합되지만, 광학 현미경에 의해 관찰된 시료는 광학현미경 아래에 놓여지기 전에 손으로 부드럽게 흔들어준다.

다음의 제형을 또한 관찰하였고 시각화하였다.

제형 C

a) 사이클로스포린 A	9.5%
b) 폴리글리세릴 - 10 - 모노올레이트	40.0%
c) 폴리글리세롤 - 3 - 이소스테아레이트	10.0%
d) 마크로골 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	28.0%
e) 에탄올	12.5%

제형 D

a) 사이클로스포린 A	10.0%
b) 폴리글리세릴 - 10 - 모노라우레이트	10.0%
c) 폴리글리세롤 - 3 - 올레이트	40.0%
d) 마크로골 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	28.0%
e) 에탄올	12.0%

제형 E

a) 사이클로스포린 A	10.0%
b) 폴리글리세릴 - 10 - 모노라우레이트	27.0%
c) 폴리글리세롤 - 3 - 헵타올레이트	31.0%
d) 마크로골 (1760) 수소화 리신 - 올레익 글리세리드	20.0%
e) 에탄올	12.0%

실시예 20

발생한 겔상의 점성도의 평가

본 명세서에 기재된 조성물은 물 또는 수용액에 접촉하여 점성도의 증가를 나타낼 것이다. 이러한 특징은 제형에 혼합된 유효물질의 생체내이용효율을 보장하는데 특히 중요하다. 실시예 18 및 19로부터의 조성물의 점성도를 실험적으로 평가하였다.

선택한 조성물의 유동학적 특징을 일정 조건[온도 = 30 °C, 스피들(Spindle) SC 4 - 27, 초항원기 브루크필드(Brookfield) TC 500, 레오칼크 (Rheocalc) 프로그램, 버전 1.3] 하에서 회전 점성도계 브루크필드 DV - III 에서 연구하였다.

겔상을 형성하는 능력을 비교하기 위해 표준회석을 사용하였다. 각각의 시료를 물과 1 : 1 (부피에 의해)로 희석하였다. 희석된 시료의 점성도를 위/아래 대칭성의 유동학적 프로그램을 사용하여 평가하였다. 모든 희석된 시료는 비 - 뉴턴 액체로 밝혀졌다. 희석되지 않은 시료는 표준(뉴턴) 액체의 특징을 가졌다. 이 시료들을 같은 전단속도에서 비교하였다. 실험 결과를 아래의 표에 요약하였다.

일정한 전단속도에서의 유동학적 파라미터 = 1.70 sec⁻¹:

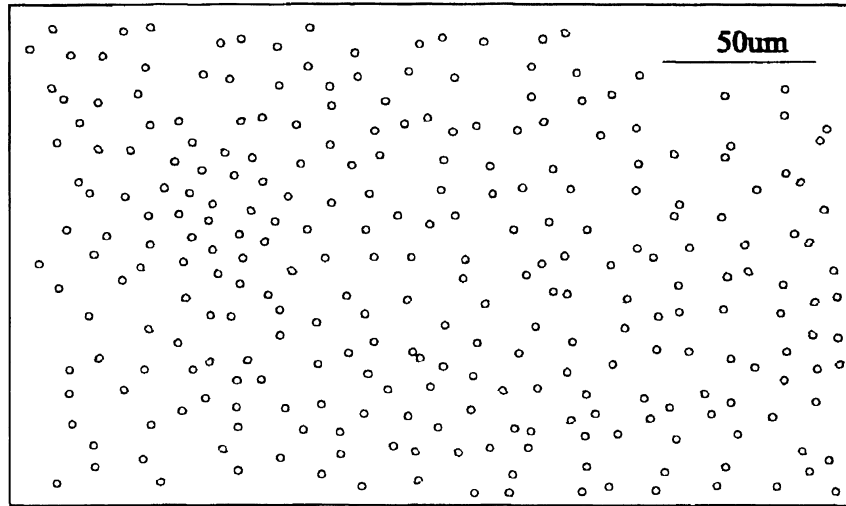
제형 (희석상태)	전단응력 (N/m ²)	점성도 (mPa.s)
제형 A (비희석)	0.34	200
제형 A (희석)	3.91	2300
제형 C (희석)	6.97	4100
제형 D (희석)	17.2	10100
제형 E (희석)	1.53	900

이러한 결과로부터 본 발명의 조성물이 물 또는 수용액과 접촉했을 때 신규한 시스템에서의 점성도가 적어도 5x 증가되었다는 결론을 내릴 수 있었다. 이러한 점성도의 증가는 초기상의 점착에 명확한 효과를 나타낼 것이고 그 결과로써 소수성 유효성분의 향상된 생체내이용효율을 제공할

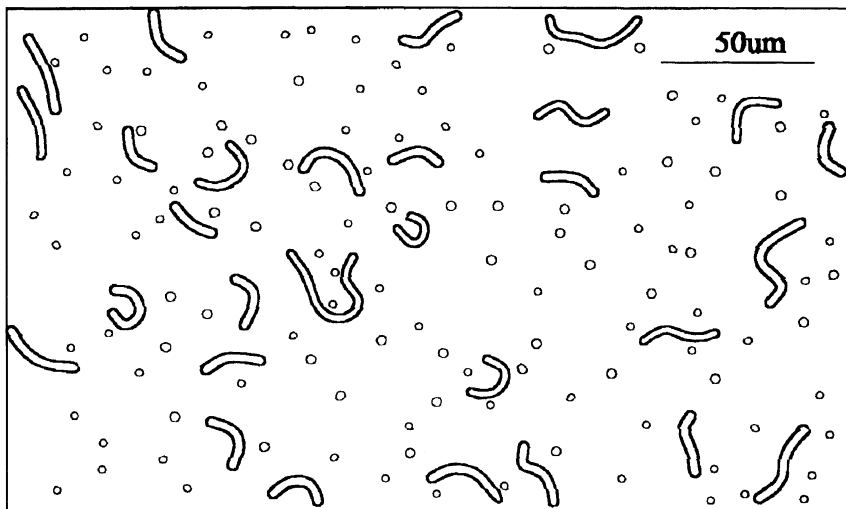
것이다.

도면

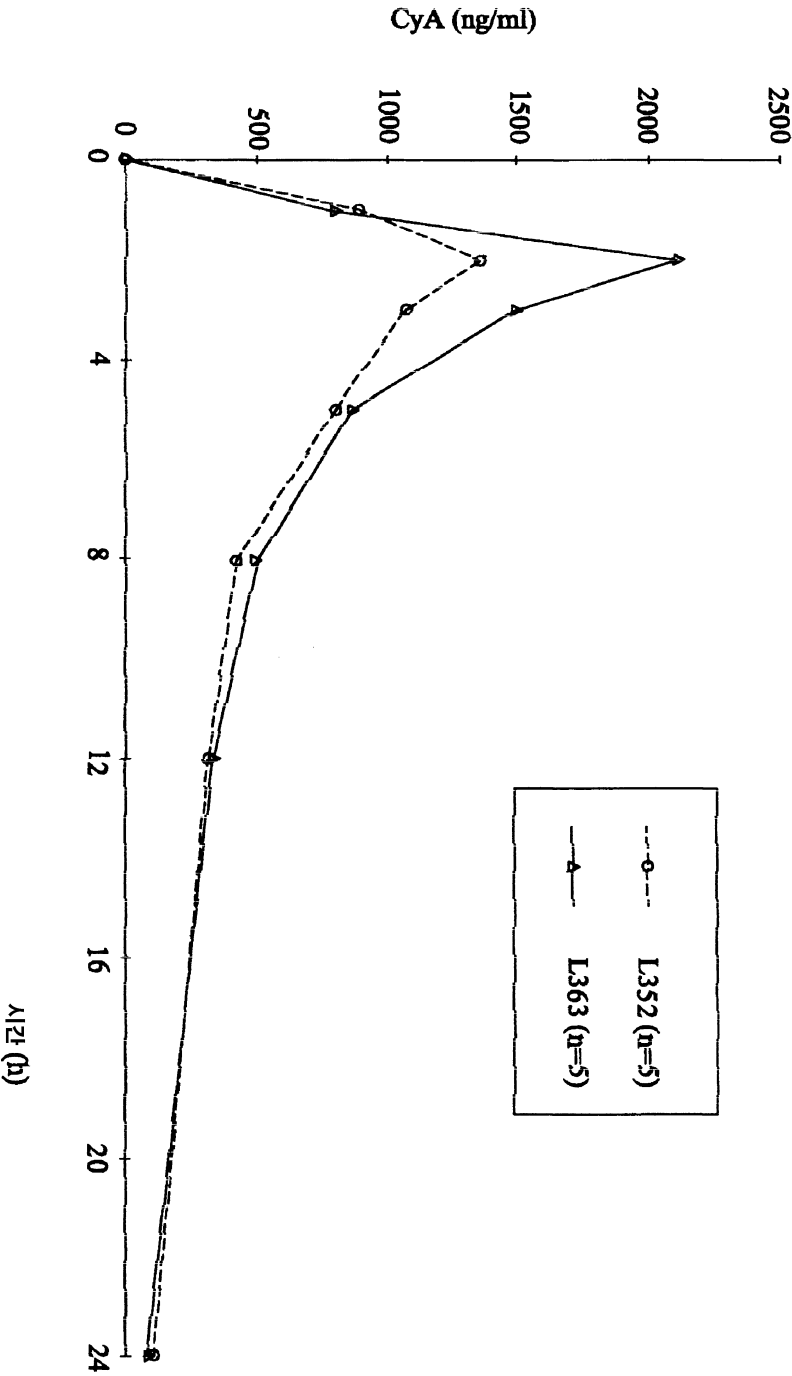
도면1



도면2

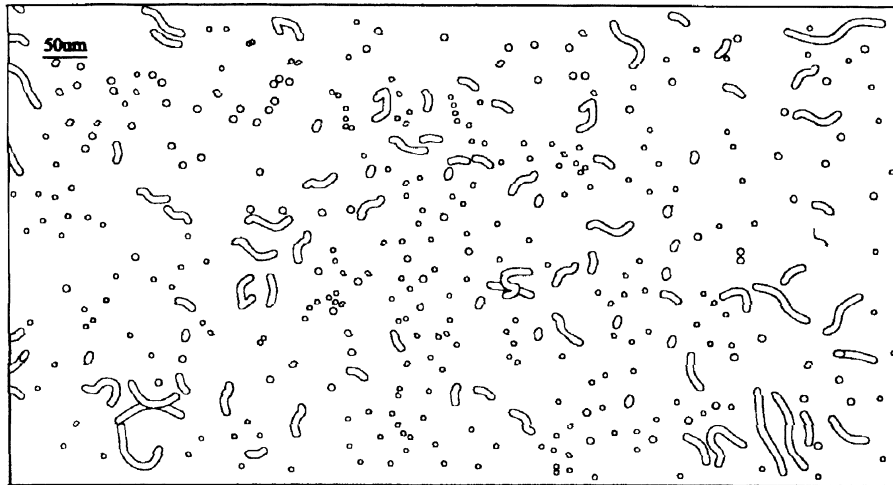


도면3



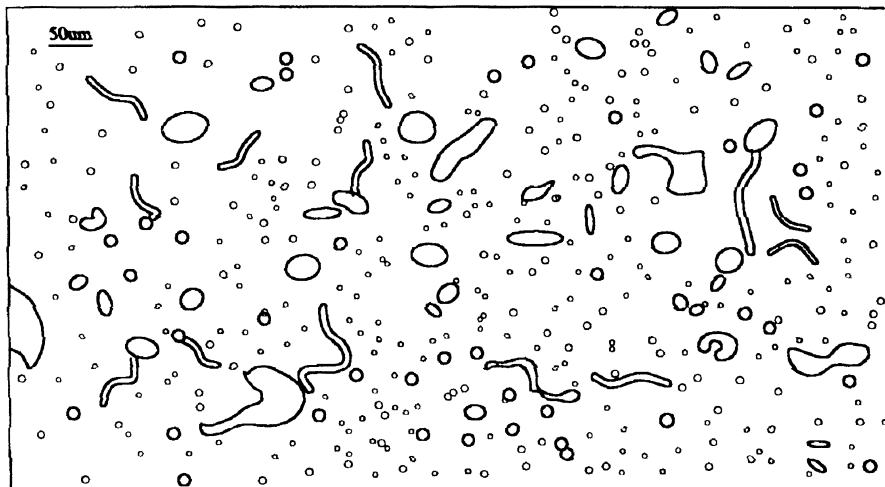
도면4

제 형 A



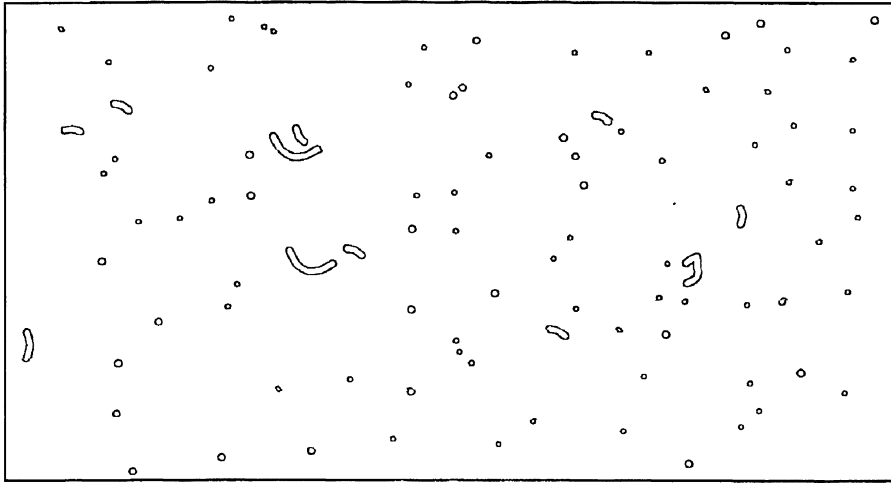
도면5

제 형 B



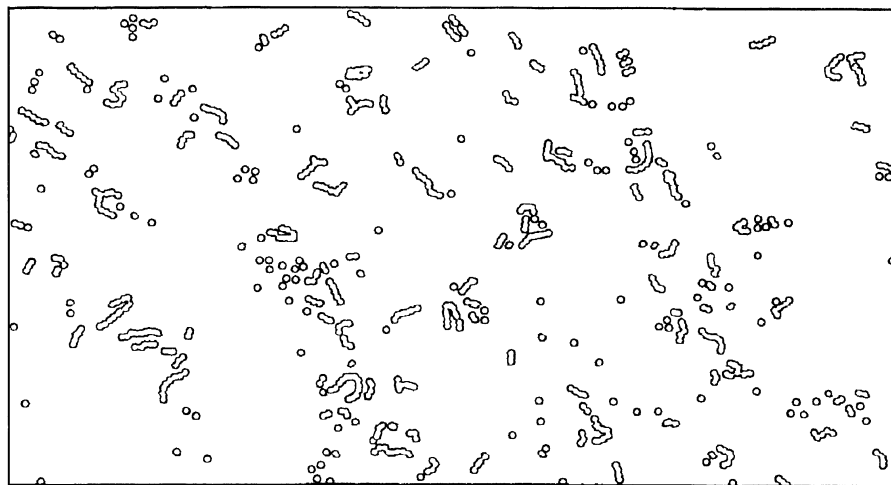
도면6

제 형 C



도면7

제 형 D



도면8

제 형 E

