



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년05월24일
 (11) 등록번호 10-1143341
 (24) 등록일자 2012년04월30일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2006-7001136
 (22) 출원일자(국제) 2004년07월15일
 심사청구일자 2009년07월10일
 (85) 번역문제출일자 2006년01월17일
 (65) 공개번호 10-2006-0037370
 (43) 공개일자 2006년05월03일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2004/008551
 (87) 국제공개번호 WO 2005/013968
 국제공개일자 2005년02월17일
 (30) 우선권주장
 03291795.7 2003년07월18일
 유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌
 WO1999049848 A1

전체 청구항 수 : 총 5 항

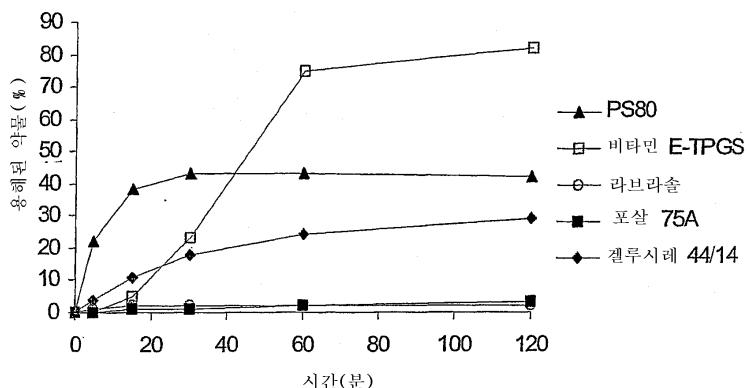
심사관 : 김은희

(54) 발명의 명칭 탁소이드의 경구 투여용 반고체 제형

(57) 요 약

본 발명은 탁소이드의 경구 투여용 반고체 제형에 관한 것이다. 본 발명은 신규한 경구 투여용 탁소이드 제형에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

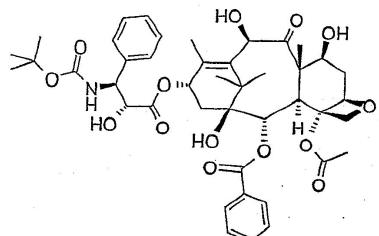


특허청구의 범위

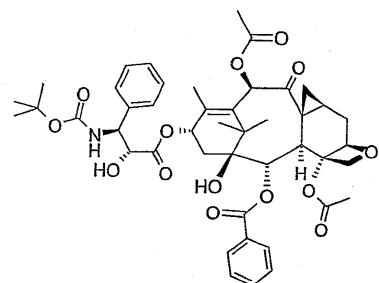
청구항 1

하기 화학식 Ia 내지 If의 화합물 중에서 선택되는 하나의 탁소이드, 및 비타민 E TPGS® 및 겔루시레 (Gelucire) 44/14®로부터 선택되는 중합체 물질 하나를 함유하는 2-성분 시스템을 포함하는, 탁소이드의 경구 투여용 반고체 제형.

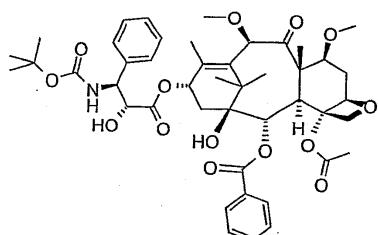
화학식 Ia



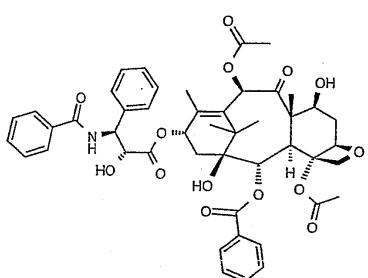
화학식 Ib



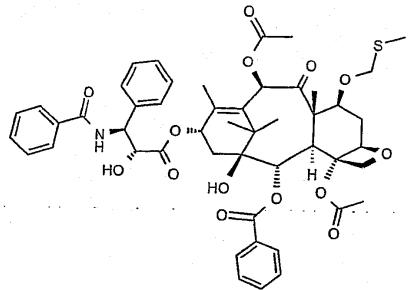
화학식 Ic



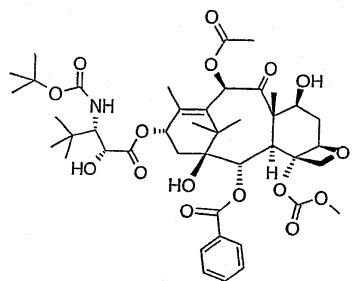
화학식 Id



화학식 Ie



화학식 If



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 탁소이드가 화학식 Ib 및 Ic의 화합물 중에서 선택되는 반고체 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 중합체 물질 1g 당 탁소이드 200mg 이하를 함유하는 반고체 제형.

청구항 4

제3항에 있어서, 중합체 물질 1g 당 탁소이드 5 내지 100mg을 함유하는 반고체 제형.

청구항 5

반고체 부형제를 용융하기 위해 가열한 후, 주요 부형제를 제조한 다음, 탁소이드와 혼합한 후 교반을 유지하여 균질한 혼합물을 수득하는, 제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 따른 제형의 제조방법.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

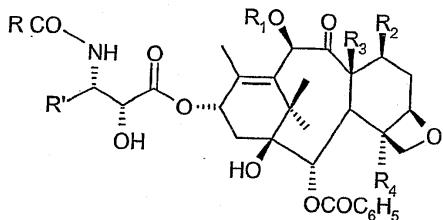
청구항 8

삭제

명세서

[0001] 본 발명은 탁소이드(taxoid)의 경구 투여용 제형에 관한 것이다.

[0002] 본 발명에 따른 제형에서 사용되는 탁소이드는, 바람직하게는 화학식 I의 탁소이드이다.

화학식 I

[0003]

[0004]

위의 화학식 I에서,

[0005]

R₁은 H, 아실(C₂-C₄) 또는 알킬(C₁-C₃)이고,

[0006]

R₂는 OH 또는 알콕시이거나, R₂ 및 R₃은 메틸렌이고,

[0007]

R₃은 CH₃이거나, R₂ 및 R₃은 메틸렌이고,

[0008]

R₄는 OCOC₂H₅ 또는 OCOC₃H₇이고,

[0009]

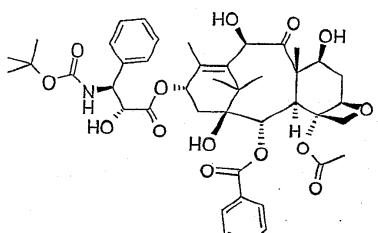
R은 페닐, 알콕시(C₃-C₄) 또는 알케닐옥시(C₃-C₄), 바람직하게는 페닐 또는 3급-부톡시이고,

[0010]

R'은 임의로 치환된 아릴, 바람직하게는 페닐; 알킬(C₂-C₄) 또는 알킬렌(C₂-C₄)이다.

[0011]

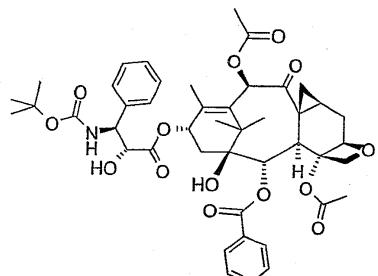
본 발명에 따른 제형에서 사용되는 탁소이드는, 예를 들면, 하기 화학식 Ia 내지 If의 탁소이드이다.

화학식 Ia

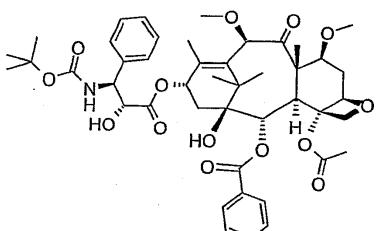
[0012]

[0013]

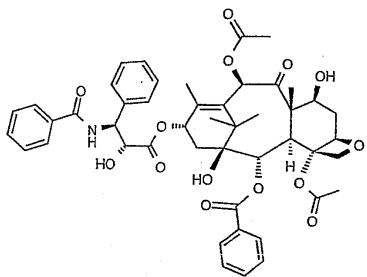
도세탁셀(Docetaxel)

화학식 Ib

[0014]

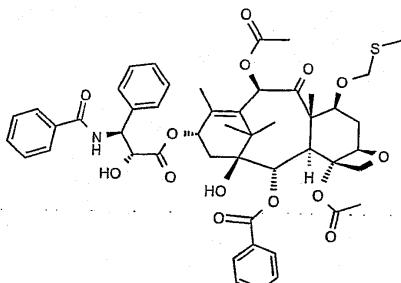
화학식 Ic

[0015]

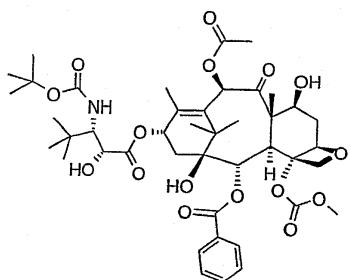
화학식 Id

[0016]

파클리탁셀(Paclitaxel)

화학식 Ie

[0018]

화학식 If

[0019]

화학식 Ia 내지 If의 탁소이드 및 이의 적용이 공지되어 있다. 이들 탁소이드는 특히 화학요법 제제로서 사용하기에 유리하다.

[0021]

불행하게도, 탁소이드는 수난용성 화합물이다. 분자는 비교적 고분자량에 약간 친유성이다. 현재까지 탁소이드는 특히 고농도의 PS80 또는 크레모포어(cremophor)로 이루어진 제형을 사용하여 정맥 내로 투여된다. 경구 투여용 탁소이드 제형을 개발하는 것이 본 발명의 목적이다.

[0022]

탁소이드의 PS80 또는 크레모포어 제형의 경구 투여는 높은 물질대사율로 인해 동물, 예를 들면, 개에서 극도로 낮은 생체이용율을 야기한다. 또한, 고농도의 PS80로 이루어진 제형(예를 들면, PS80 1g 당 탁소이드 40mg 미만)은 장 점막과 접촉시 PS80의 잠재적 독성을 때문에 경구 투여가 바람직하지 않다. 또한, 복용량 단계적 확대 연구는 용해도의 한계와 그로 인한 위장 유액에서의 탁소이드에 대한 제한된 PS80의 용해력 때문에 기대하는 복용량이 가능하지 않다. 결국, 약물 투여형의 약제학적 개발이 주요 문제점이 된다: 사실, PS80 용액을 수성 매질로 즉석으로 희석하는 것은 세포독성제의 경구 투여에 대해서는 고려되지 않는다.

[0023]

다수의 문헌에 소수성 활성 성분을 용해시키고/거나 소수성 활성 성분의 생체이용율을 증강시키는데 적합한 시스템이 기재되어 있다. 그러나, 시험된 시스템은 지금까지 안정하고 생물학적으로 이용가능하며, 효과적인 농도로 경구 투여될 수 있는 탁소이드를 함유하는 약제학적 조성물의 제조에 효과가 없는 것으로 입증되었다.

[0024]

WO 제95/24893호에는 소수성 약물의 전달 시스템이 기재되어 있다. 이 출원에는 소화할 수 있는 오일, 친유성 계면활성제 및 친수성 계면활성제를 포함하는, 소수성 활성 성분을 제형화하고 이의 생체이용율을 증강시키기 위한 조성물이 기재되어 있다.

[0025] WO 제99/49848호에는 활성 약물이 안정한 자가-유화 예비 농축물로서 제형화된 항암 약물, 예를 들면, 파클리 탁셀을 위한 약제학적 투여형이 기재되어 있다. WO 제99/49848호에는 트리-, 디- 또는 모노글리세라이드, 유리 지방산, 지방산 에스테르 및 이의 유도체로부터 선택된 하나 이상의 소수성 성분; 및 하이드록시알칸, 디하이드록시알칸 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)로부터 선택된 친수성 성분을 포함하는 담체 시스템 내에 항암 약물을 포함하고, 하나 이상의 계면활성제를 포함하는 조성물이 기재되어 있다.

[0026] EP 제0 152 945 B1호에는 오일 성분, 계면활성제, 공-계면활성제 및 임의의 물로 이루어진 시스템 내에 하나 이상의 활성 성분을 함유하는 약제학적 적용을 위한 투명한 다성분 시스템이 기재되어 있다.

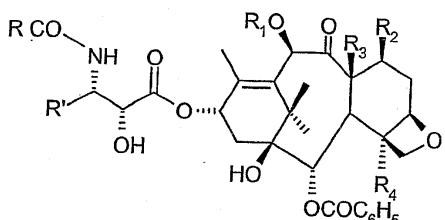
[0027] EP 제0 670 715 B1호에는 하나 이상의 활성 성분, 친유성 상, 계면활성제, 공-계면활성제 및 특정한 조성물의 친수성 상을 포함하는 마이크로에멀젼을 형성할 수 있는, 섭취용 약제학적 사용을 위한 조성물이 기재되어 있다.

[0028] EP 제0 334 777 B1호에는 하나 이상의 폴리에틸렌글리콜계 계면활성제 및 하나 이상의 폴리글리세롤계 공-계면활성제를 포함하는, 수용성 상 및 지질 상을 포함하는 약제학적 용도의 마이크로에멀젼이 기재되어 있다.

[0029] 본 발명에 이르러, 화학적 및 물리적으로 안정한 경구 투여용 탁소이드 제형을 제조할 수 있음이 밝혀졌고, 이것이 본 발명의 목적이다. 본 발명은 하나 이상의 탁소이드, 및 비타민 E TPGS® 및 젤루시레(Gelucire) 44/14® 중에서 선택된 하나 이상의 중합체 물질을 포함하는, 탁소이드의 경구 투여용 반고체 제형에 관한 것이다.

[0030] 바람직하게는, 탁소이드는 화학식 I의 화합물이다.

[0031] 화학식 I



[0032]

[0033] 위의 화학식 I에서,

[0034]

R₁은 H, 아실(C₂-C₄) 또는 알킬(C₁-C₃)이고,

[0035]

R₂는 OH 또는 알콕시이거나, R₂ 및 R₃은 메틸렌이고,

[0036]

R₃은 CH₃이거나, R₂ 및 R₃은 메틸렌이고,

[0037]

R₄는 OCOCH₃ 또는 OC(=O)CH₃이고,

[0038]

R은 폐닐, 알콕시(C₃-C₄) 또는 알케닐옥시(C₃-C₄), 바람직하게는 폐닐 또는 3급-부톡시이고,

[0039]

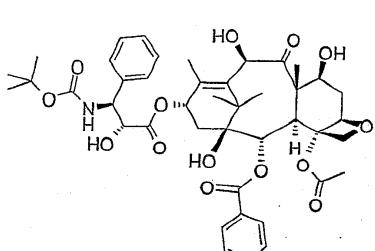
R'은 임의로 치환된 아릴, 바람직하게는 폐닐; 알킬(C₂-C₄) 또는 알킬렌(C₂-C₄)이다.

[0040]

보다 바람직한 탁소이드는 화학식 Ia 내지 If의 화합물 중에서 선택된다.

[0041]

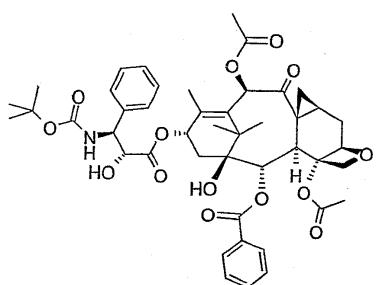
화학식 Ia



[0042]

[0043]

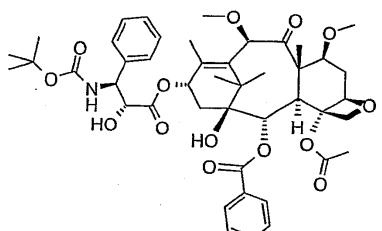
화학식 Ib



[0044]

[0045]

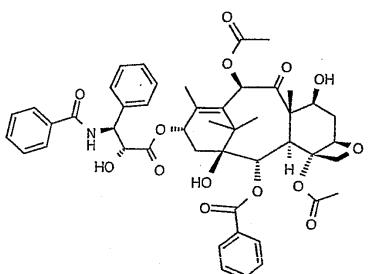
화학식 Ic



[0046]

[0047]

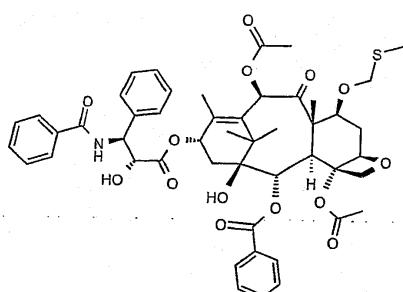
화학식 Id



[0048]

[0049]

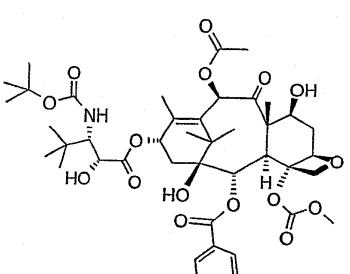
화학식 Ie



[0050]

[0051]

화학식 If



[0052]

[0053]

본 발명의 반고체 제형에 있어서, 화학식 Ib 및 Ic의 탁소이드가 특히 적합하다.

[0054]

본 발명에 따른 편리한 반고체 제형은 중합체 물질 1g 당 탁소이드 200mg 이하, 보다 바람직하게는 중합체 물질 1g 당 탁소이드 50 내지 200mg을 함유할 수 있다. 적합한 탁소이드 함량은 환자의 필요에 따라 조정할 수

있고, 예를 들면, 중합체 물질 중 탁소이드 농도는 5mg/g, 10mg/g, 20mg/g, 30mg/g, 40mg/g, 50mg/g, 60mg/g, 70mg/g, 80mg/g, 90mg/g, 100mg/g, 150mg/g 또는 200mg/g일 수 있다.

[0055] 본 발명의 반고체 제형은 임의로 안정화제, 보존제, 점성 조절제 및 관능 특성 개질제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 첨가제를 추가로 함유할 수 있다.

[0056] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 경우에 따라, 반고체 부형제를 용융하기 위해 가열 후, 주요 부형제의 혼합물을 제조한 다음, 경우에 따라, 추가의 첨가제와 혼합하고 탁소이드와 혼합한 후, 교반을 유지하여 균질한 혼합물을 수득하기 위한, 상기 기재된 제형의 제조방법에 관한 것이다.

[0057] 방법은 생체내 콜로이드 시스템(미세한 에멀젼 또는 미셀 용액)을 형성할 수 있는 양친매성 및 지질계 제형을 사용하여 수성 매질에서 탁소이드의 용해도를 증가시킬 수 있는 제형을 수득하는 것이다.

[0058] 양친매성 및 지질계 제형 중 3개의 카테고리가 확인되었다:

[0059] 양친매성 중합체(미셀 또는 에멀젼 형성)

[0060] 인지질(지질 소수포 형성)

[0061] SMES(자가-마이크로에멀젼화 시스템): 오일 + 계면활성제 + 공-계면활성제(마이크로에멀젼 형성)

[0062] 먼저 (안전성 및 개발가능성과 관련하여) 적절한 부형제를 선택한 후, 부형제에 대한 탁소이드의 용해도를 부형제 선택 및 시제품 선택에 대한 제1 스크리닝 단계로 하였다. 그 후, 시제품(액체 또는 반고체)을 제조하고, 모의 GI 매질에서의 시험관내 거동 및 화학 안정성 관점에서 특성화하였다. 마지막으로, 반고체 시제품의 물리적 특성 및 안정성을 조사하였다.

[0063] 양친매성 및 지질계 제형 성분들로서 문헌에 기재된 상이한 카테고리의 부형제에 대하여 탁소이드 용해도를 시험하였다:

[0064] 1. 오일(중쇄 트리글리세라이드, 지방산,...)

[0065] 2. 친수성 특성을 갖는 양친매성 계면활성제(HLB>10)(PEO 소르비탄 지방산, 피마자유 에톡실레이트, 지방산 에톡실레이트)

[0066] 3. 친유성 특성을 갖는 양친매성 계면활성제(HLB<10)(지방산의 글리세라이드: 글리세릴 올레이트/리놀레이트, 올레오일 마크로골 글리세라이드; 프로필렌 글리콜 유도체: PG 카프릴레이트/리놀레이트)

[0067] 4. 인지질(레시틴)

[0068] 5. 친수성 용매(PEG 400,...)

[0069] 모든 선택된 부형제는 경구 투여용으로 안전하고, 이들은 약제학적 투여형(연질 또는 경질 캡슐제)로서 (단독으로 또는 혼합물로) 개발될 수 있다고 기재되어 있다.

[0070] 실온에서 액체형인 선택된 부형제의 화학적 조성 및 화학식 Ib의 탁소이드의 용해도를 하기 표 1에 기재한다.

[0071] 표 1: 액체 부형제에서의 화학식 Ib의 탁소이드의 용해도 데이터

상업적 명칭	화학적 설명	용해도(mg/g)
중쇄 트리글리세라이드		
미글리올(Miglyol) 812N	카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	65
대두유	글리세라이드(리놀레산 50-57%)	16
친유성 특성을 갖는 양친매성 계면활성제(HLB<10)		
크로센셜(Crossential) 094	올레산	37
라브라필(Labrafil) M1944 CS	올레오일 마크로골-6-글리세라이드	52
에데노르(Edenor) C8 98-100	카프릴산	138
플루롤 디이소스테아릭 (Plurool diisostearic)		23
페세올(Peceol)	글리세릴 모노올레이트	106
라우로글리콜(Lauroglycol) 129	PG 모노라우레이트	129
카프리올(Capryol) 90	폴리에틸렌글리콜 모노카프릴레이트	281
마이신(Maisine)35-1	글리세릴 리놀레이트	129

플루롤 올레익 (Plurol oleic) CC497	폴리글리세릴 6 올레이트	42
친수성 특성을 갖는 양친매성 계면활성제(HLB>10)		
PS 80 VG	POE 모노올레이트	144
PS 80 VG pH 6	POE 모노올레이트	135
크레모포어 EL	POE 수소화 피마자유	94
라브라솔(Labrasol)	카프릴로카프로일 마크로골-8 글리세라이드	244
용매, 공용매		
에탄올		250
HP-β-사이클로덱스트린		0.28
트랜스큐톨(Transcutol)	디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	197
PEG 400	폴리에틸렌 글리콜 400	121
인지질		
포살(Phosal) 50 SA	알코올, 홍화유, 글리세릴 스테아레이트, 코코넛유 및 아스코르빌 팔미테이트 중의 포스파티딜콜린 50±3%	97
포살 75 SA	알코올, 홍화유, 글리세릴 스테아레이트, 코코넛유 및 아스코르빌 팔미테이트 중의 포스파티딜콜린 75±3%	122
포살 50 PG	프로필렌 글리콜 중의 포스파티딜콜린 ≥50%	27

[0073] 실온에서 반고체형인 선택된 부형제의 화학적 조성 및 화학식 Ib의 탁소이드의 용해도를 하기 표 2에 기재한다. 부형제는 약물 용해를 위해 미리 70°C 이하에서 용융시켰다.

[0074] 표 2: 반고체 부형제(용융된 상태) 및 고체 부형제에서의 용해도 데이터

[0075]

상업적 명칭	화학적 설명	용해도(mg/g)
친유성 특성을 갖는 양친매성 계면활성제(HLB<10)		
임위토르(Imwitor) 988	글리세릴 모노-디카프릴레이트	283
친수성 계면활성제 및 친수성 특성을 갖는 양친매성 계면활성제(HLB>10)		
PEG 4000	폴리에틸렌 글리콜 1500	>50*
겔루시레 44/14	라우로일 마크로골-32 글리세라이드	96
비타민 E TPGS	α-토코페롤 PEG 석시네이트	73
미르쥬(Myrj) 45	POE 스테아레이트	128
인지질		
포스포리폰(Phospholipon) 90H	포스파티딜콜린 93%	미 확인

[0076]

실온에서의 화학식 Ib의 탁소이드의 용해도는 X선 회절에 의해 측정하였다.

[0077]

화학식 Ib의 탁소이드의 용해도를 고려하면서, 3개의 카테고리의 약물 전달 시스템에 대해 하기 부형제를 유지하였다:

[0078]

미셀 형성을 위한 비타민 E TPGS

[0079]

지질 소수포 형성을 위한 포살 75 SA 및 포스포리폰 90H

[0080]

에멀젼 형성을 위한 라브라솔 및 겔루시레 44/14

[0081]

마이크로에멀젼 형성: 계면활성제로서 미르쥬 45, PS80, 크레모포어 EL, 라브라솔; 공-계면활성제로서 마이신, 카프리올 90, 폐세올, 라우로글리콜 90, 임위토르 988; 오일로서 미글리올 812N, 에데노르.

[0082]

첫번째 3개의 카테고리에 대해, 하기 농도로, 약물과 함께 2성분 시스템으로서 제형화하였다.

[0083]

?비타민 E TPGS(반고체 매트릭스): 50, 100mg/g 제형

[0084]

?포살 75 SA(용액): 100mg/g 제형

[0085]

?포스포리폰 90H(고체 분말): 50, 100mg/g 제형

[0086]

?겔루시레 44/14(반고체 매트릭스): 50, 100mg/g 제형

- [0087] ?라브라솔(용액): 50, 100, 200mg/g 제형
- [0088] SMES 카테고리(3-성분 시스템)에 대해, 부형제를 오일, 계면활성제(HLB>10) 및 공-계면활성제(HLB<10)로서 먼저 스크리닝하고, 물로 무한 희석 후, 마이크로에멀젼(소적 크기<30nm)을 형성할 수 있는 제형을 확인하기 위해 활성 성분 없이 상이한 비율로 함께 배합하는 것이 필요하였다. 이 스크리닝으로 하기 SMES을 확인하였다:
- [0089] ?50mg/g의 크레모포어 EL/마이신/미글리올 812N
- [0090] ?50mg/g의 크레모포어 EL/라우로글리콜 90/미글리올 812N
- [0091] ?50mg/g의 크레모포어 EL/카프리올 90/미글리올 812N
- [0092] ?50mg/g의 크레모포어 EL/페세올/미글리올 812N
- [0093] ?50mg/g의 크레모포어 EL/임위토르 988/미글리올 812N
- [0094] 유지된 제형 내의 부형제 사이의 비율은 하기와 같았다:
- [0095] 계면활성제:공-계면활성제의 비율은 3:1이고, 오일 농도는 20%이다.
- [0096] 투여량은 치료받는 조건의 정도 또는 성질에 따라 다양해질 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 조성을 중의 활성 생성물의 양은 적합한 투여량이 처방될 수 있도록 결정될 것이다. 결과적으로, 탁소이드의 양은 혼합물에 대한 이의 용해도 기능 및 또한 환자의 치료에 적절한 투여량 기능에 따라 다양해진다. 바람직하게는, 치료는 마이크로에멀젼 불안정화가 발생하는 것을 피하기 위해서 탁소이드를 10중량% 이상 충전하지 않도록 해야한다.
- [0097] 사람에 있어서, 가장 적절한 1일 투여량을 선택할 때 환자의 체중, 건강의 일반적인 상태, 연령 및 치료 효과에 영향을 미칠 수 있는 모든 인자를 고려하여야 한다. 바람직하게는, 조성을 단위 투여량이 활성 생성물 0.1 내지 50mg을 함유하도록 제조된다.
- [0098] 대안적으로, 제2 활성 성분이 도입되는 경우, 조성을 이를 0.2 내지 50mg으로 포함할 수 있다. 그러나, 이 양은 임의로 더 낮아질 수 있고 0.2 내지 10mg 내에서 다양할 수 있다.
- [0099] 조성을 특정한 추가의 첨가제를 추가로 포함하는 경우, 이는 안정화제, 보존제, 점성 조절제 또는, 예를 들면, 관능적 특성 개질제일 수 있다.
- [0100] 안정화제는 특히, 예를 들면, α -토코페롤, 아스코르빌 팔미테이트, BHT(부틸 하이드록시톨루엔), BHA(부틸 하이드록시아니솔), 프로필 갈레이트 및 말산으로부터 선택된 항산화제일 수 있다.
- [0101] 보존제는, 예를 들면, 메타비설파이트, 프로필렌 글리콜, 에탄올 및 글리세린으로부터 선택될 수 있다.
- [0102] 점성 조절제 중에서, 예를 들면, 레시틴, 인지질, 프로필렌 글리콜 알지네이트, 나트륨 알지네이트 또는 글리세린이 언급될 수 있다.
- [0103] 조성을 관능적 특성 개질제는, 예를 들면, 말산, 푸마르산, 글리세린, 바닐린 또는 멘톨이다.
- [0104] 이러한 첨가제가 사용되는 경우, 이는 조성을 총 중량을 기준으로 하여 0.001 내지 5중량%로 구성될 수 있다.
- [0105] 본 발명에 따라, 약제학적 조성을, 경우에 따라, (반고체 부형제를 용융하기 위해 가열한 후) 주요 부형제를 혼합한 다음, 경우에 따라, 추가의 첨가제를 혼합하고, 탁소이드를 첨가하고 균질한 혼합물을 수득하기 위해 교반을 유지하여 수득될 수 있다.
- [0106] 본 발명에 따른 조성을 반연고 상태로 제공될 수 있다.
- [0107] 이들은 특히 경질 젤라틴 캡슐제 또는 연질 젤라틴 캡슐제 형태, 또는 경구 용액 형태로 나타내기에 적합하다.
- [0108] 본 발명에 따른 조성을 우수한 물리적 및 화학적 안정성, 및 탁소이드의 경구 투여로 제공되는 생체이용율의 증강 때문에 특히 유리하다.
- [0109] 하기 실시예는, 이로써 제한되지 않으며, 본 발명에 따른 제형을 설명한다.

[0110] 도면

[0111] 도 1: 모의 위장(胃臟) 매질에서의 100mg/g의 상이한 제형의 화학식 Ib의 탁소이드 방출 프로파일

[0112] 도 2: 모의 위장 매질에서의 50 및 100mg/g의 반고체 제형의 화학식 Ib의 탁소이드 방출 프로파일

[0113] 도 3 : 모의 위장 매질에서의 화학식 Ib의 탁소이드 제형의 입자 크기

[0114] 도 4 : 모의 위장 매질에서의 50nm 미만의 소적을 야기하는 화학식 Ib의 탁소이드 제형의 입자 크기

[0115] 실시예[0116] 실시예 1 : 시제품의 제조

[0117] 1.1 물질

[0118] ?화학식 Ib의 탁소이드

[0119] ?미글리올 812N[제조사: 미국 뉴저지주 크랜포드 소재의 콘데아 비스타 콤파니(Condea Vista Company)]

[0120] ?라브라솔[제조사: 프랑스 세인트 프리스트 소재의 가테포세(Gattefosse)]

[0121] ?겔루시래 44/14(제조사: 가테포세)

[0122] ?비타민 E TPGS[제조사: 영국 앵글시 소재의 이스트맨 케미칼(Eastman Chemical)]

[0123] ?크레모포어 EL[제조사: 독일 루드빅샤펜 소재의 바스프 아게(BASF AG)]

[0124] ?카프리올 90(제조사: 가테포세)

[0125] ?라우로글리콜 90(제조사: 가테포세)

[0126] ?페세올(제조사: 가테포세)

[0127] ?마이신 35-1(제조사: 가테포세)

[0128] ?임위토르 988(제조사: 콘데아 비스타 콤파니)

[0129] ?포살 75 SA[제조사: 독일 콜로그네 소재의 나테르만(Nattermann)]

[0130] ?포스포리폰 90H(제조사: 나테르만)

[0131] ?PS80 VG DF[제조사: 프랑스 파리 소재의 세픽(Seppic)]

[0132] 1.2 반고체 매트릭스의 제조

[0133] 중량측정된 약물을 용융된 부형제에 분산시킨 후, 50 내지 60°C에서 용해될 때까지 기계적 교반을 유지하였다. 덩어리를 경질 젤라틴 캡슐(크기 0)에 붓고 밤새 냉장을 유지하였다. 그 후, 이 단계에서 젤라틴 껍질을 제거하여 혼화성 문제를 피하였다.

[0134] 1.3 화학적 안정성

[0135] 상이한 제형의 화학적 안정성은 주요한 매개변수이다. 시제품을 벌크(유리 바이알)로 상대습도(RH) 60%(±5%)하에 +5°C(±3°C), 25°C(±2°C) 및 30°C(±2°C)에서, 및 상대 습도 75%(±5%)하에 40°C(±2°C)에서 3달 동안 저장하였다.

[0136] 안정성은 HPLC로 측정되는 유효성 뿐만 아니라 상대적인 물질의 평가를 사용하여 평가하였다. 약물 투여량 및 안정성 연구를 위해 분석된 시제품을 하기 표에 나타낸다.

[0137] 표 3: 안정성 연구를 위한 화학식 Ib의 탁소이드 제형의 시제품

시제품	제형 내의 약물 농도(mg/g)
PS 80	100
카프리올 90	250

라브라솔	100
라브라솔	200
포살 75 SA	100
겔루시 레 44/14	80
겔루시 레 44/14	100
비타민 E-TPGS	60
비타민 E-TPGS	100
크레모포어EL-미글리올 812N-페세올	50
크레모포어EL-미글리올 812N-마이신	50
크레모포어EL-미글리올 812N-라우로글리콜 90	50
크레모포어 EL-미글리올 812N-카프리올 90	50
크레모포어 EL-미글리올 812N-임위토르 988	50
포스포리폰 90 H	50
포스포리폰 90 H	100

[0139] SMES 제형을 제외한 모든 제형이 75%RH 하에 40°C에서 3달 동안 안정하다. 사실, SMES은 25°C에서 1달 동안 안정한 반면, 40°C에서 화학식 Ib의 탁소이드 불순물(가수분해)이 나타난다($t_{1/2}$ 에서 1.15 내지 3.88%, 공-계 면활성제의 성질에 따라 좌우됨). 이 불순물의 증가가 심각한 경우, 샘플을 3달 동안 분석하여 평가한다: 3 달 후, 화학식 Ib의 탁소이드의 불순물 함량의 증가가 발견되었다. SMES은 5°C에서 7달 동안 안정하다.

[0140] 실시예 2: 모의 GI 매질에서의 사험관내 거동(GI=위장)

[0141] 모의 GI 매질에서의 항온처리 후 방출 프로파일

[0142] 2.1 모의 유액의 조성

[0143] 하기 모의 매질을 본 실험을 위해 선택하였다.

[0144] ?위장 매질 USP, pH 1.2

[0145] ?금식된 장 매질, pH 6.8[참조: Dressman et al., Pharm. Res., 1998]

[0146] ?식이공급된 장 매질, pH 5[참조: Dressman et al., Pharm. Res., 1998]

[0147] 표 4: 모의 위-장 매질의 조성

[0148] 위장 매질(G)

[0149] 염화나트륨 2g

[0150] 1N 염화수소 약 100ml

[0151] 탈염수 1000ml가 되도록 가함

[0152] 금식된 장 매질(Fassif) 500ml

[0153] 칼륨 하이드로제노포스페이트 0.029 M 1.97g

[0154] 수산화나트륨 pH 6.8이 되는 양 pH 6.8이 되는 양

[0155] 나트륨 타우로콜레이트 5mM 1.34g

[0156] 레시틴(포스포리폰 90G) 1.5mM 0.58g

[0157] 염화칼륨 0.22M 8.2g

[0158] 탈염수 1ℓ 가 되도록 가함 500ml가 되도록 가함

[0159] 식이공급된 장 매질(Fessif) 500ml

[0160] 아세트산 0.144M 4.33g

[0161] 수산화나트륨 pH 5가 되는 양 pH 5가 되는 양

[0162]	나트륨 타우로콜레이트	15mM	4.03g
[0163]	레시틴(포스포리폰 90G)	4mM	1.55g
[0164]	염화칼륨	0.19M	7.08g
[0165]	탈염수	1ℓ 가 되도록 가함	500mℓ가 되도록 가함

[0166] 2.2 실험 조건

[0167] 실험의 제1 단계에서, 제형(100mg 약물/g 제형, 경질 젤라틴 캡슐 내의 500mg 제형)을 위장 매질(1 캡슐/250 mL) 내에서 1:500으로 희석한 다음, 37℃에서 2시간 동안 USP 표준 용해 기구에서 교반(50rpm)하에 항온처리하였다.

[0168] 방출 프로파일 상의 약물/부형제 및 부형제/매질 비율의 효과를 연구하기 위해, 낮은 농도의 제형(50mg 약물/g 제형)으로 충전된 2개의 캡슐로 동일한 실험을 위장 매질에서 수행하였다.

[0169] 실험의 제2 단계에서, 위장 비우기 과정을 모의 실험하기 위해서, 위장 매질에서 1시간의 제1 항온처리 후, 금식된 장 또는 식이 공급된 장 매질에서 2시간 동안 항온처리하였다.

[0170] 샘플을 5, 15, 30, 60분 및 2시간 후 취하였다. 약물 농도를 원심분리(6000rpm, 10분) 후 HPLC로 측정하였다. 매질의 균질성을 용기의 하층, 중간, 상층을 샘플링함으로써 평가하였다.

[0171] 2.3 결과

[0172] 장 매질에서의 100mg/g의 제형의 약물 방출 프로파일이 도 1에 도시된다. PS80 제형(기준으로 평가됨)과 비교하여, 오직 비타민 E TPGS로 이루어진 제형만이 2시간까지 화학식 Ib의 탁소이드의 시험관내 용해가 개선되었다(용해된 약물의 80%). 포살 및 젤루시례로부터의 상이한 제형 데이터로 수득된 프로파일에 관한 고려는 이들 제형이 항온처리 후 매우 불균질한 혼합물의 형성을 야기하기 때문에 매우 전형적이지 않다. 젤루시례 44/14에 있어서, 반고체 매트릭스의 분해는 단지 부분적으로 발생하고, 모의 위장 매질에서 분산되지는 않는다. 라브라솔 제형은 원심분리 후 소량의 약물이 회수되었음에도 불구하고, 매질과 매우 균질한 에멀젼을 형성하였으며(방출 프로파일 참조), 조악한 에멀젼의 경우, 원심분리(에멀젼의 붕괴 측정)가 시험관내 성능을 하위-평가할 수 있음이 제안되었다. 포스포리폰 90H과의 실험은 분말이 부유하여 균질한 현탁액이 형성되지 않았기 때문에 중단되었다(수집된 데이터 없음).

[0173] 50 및 100mg/g의 반고체 제형(겔루시례, 비타민 E TPGS 및 PEG 4000)의 약물 방출 프로파일의 비교(도 2; 100mg/g의 비타민 E TPGS 및 젤루시례 프로파일은 도 1에 이미 나타난 것과 동일)는 비타민 E TPGS이 100mg/g 투여량의 80% 방출 및 50mg/g 투여량의 100% 이하의 방출로 가장 높은 안정성을 나타냈다. 이미 기재된 바와 같은 100mg/g 투여량에 반해, 50mg/g의 젤루시례 제형은 약물의 약 80%가 용해되었다. 최종적으로, 친수성 PEG 4000은 예상한 바와 같이 수성 매질에서 소수성 약물을 용해시킬 수 없음이 확인되었다.

[0174] 실시예 3: 장 매질에서 항온처리 후 입자 크기 분석(USP)

[0175] 이 부분의 연구 목적은 입자 크기를 측정함으로써 위장 매질에서 항온처리 후 화학식 Ib의 탁소이드 제형의 에멀젼/마이크로에멀젼/미셀 용액의 콜로이드 안정성 및 자가-에밀전화 성질을 평가하는 것이다.

[0176] 3.1 실험 조건

[0177] 제형들(농도: 100mg 약물/g 제형, 100mg 제형)을 위장 매질(50mL)에 1:500로 희석한 다음, 기계적 교반(300rpm)하에 37℃에서 2시간 동안 항온처리하였다. 샘플을 크기 측정을 위해 즉시 물로 희석하거나, 경우에 따라, 2μm로 여과하였다. QELS(quasi-elastic light scattering)(Nanosizer N4+, Beckmann-Coulter)에 의한 입자 크기 측정을 하기 위해, 여과물이 2μm 초과의 오일 소적 뿐만 아니라 2μm 초과의 약물 결정을 유지하도록 하였다.

[0178] 3.2 결과

[0179] 도 3 및 4에 나타나듯이, 50nm 미만의 입자 크기는 오직 활성 농도가 50mg/g인 제형의 경우에만 수득되었다: 5개의 마이크로에밀젼(이들의 조성에 관계없이), 젤루시례(2μm 여과 후) 및 비타민 E TPGS.

[0180] 결과는 보다 우수한 생체내 성능을 위해 위장 매질에서 작고 단일분산된 소적을 형성할 수 있는 제형의 사용을 제안한다. 모의 장 매질에서의 추가 실험은 크기 및 제형의 콜로이드 안정성에 대한 담즙 염의 효과를 평가하기 위해 수행되어야 한다.

[0181] 3.3 화학식 Ib의 탁소이드 제형의 평가에 대한 예비 결론

[0182] 화학식 Ib의 탁소이드의 경구 투여용 제형의 모의 GI 유액에서의 시험관내 거동 및 가속화된 조건에서의 화학적 안정성에 관한 모든 결과를 하기 표에 요약한다.

[0183] 표 5: 50mg/g 제형의 시험관내 거동의 요약

제형	화학적 안정성	시험관내 소적 크기(2시간, 37°C, 위장 매질)	시험관내 균질성(2시간, 37°C, 위장 매질)	위장 매질에서 2시간 후 시험관내 약물 방출률(%)	위장 매질에서 1시간 및 Fassif에서 2시간 후 시험관내 약물 방출률(%)
비타민 E TPGS	40°C/상대습도 75%에서 3달 초과	16nm	우수함	100%	실행하지 않음
겔루시례 44/14	40°C/상대습도 75%에서 3달 초과	45nm(여과 후)	우수함	79%	>60%

표 6: 100mg/g 제형의 시험관내 거동 요약

제형	화학적 안정성	시험관내 소적 크기(2시간, 37°C, 위장 매질)	시험관내 균질성(2시간, 37°C, 위장 매질)	위장 매질에서 2시간 후 시험관내 약물 방출률(%)	위장 매질에서 1시간 및 Fassif에서 2시간 후 시험관내 약물 방출률(%)
비타민 E TPGS	40°C/상대습도 75%에서 3달 초과	335nm	우수함	82-84%	60%
겔루시례 44/14	40°C/상대습도 75%에서 3달 초과	118nm(여과 후)	불량함	실행하지 않음	실행하지 않음

[0187] 겔루시례는 GI 매질과 불균질한 액밀성을 야기하기 때문에 이 농도에서 제외하였다. 따라서, 100mg/g에서, 오직 비타민 E TPGS 제형만이 (방출 프로파일 및 소적 크기에 관한) 예상된 거동을 나타냈다.

[0188] 실시예 4: 반고체 매트릭스의 물리적 특성화 및 안정성

[0189] 4.1 실험 방법

[0190] X선 분말 회절(XRPD)

[0191] 분석은 파라포커싱 브라그-브렌타노(parafocusing Bragg-Brentano) ($\Theta-2\Theta$)-타입 기하학을 사용하여 지멘스-브루커(Siemens-Bruker) D5000 마틱(Matic) 회절계에서 수행한다. 생성물을 충분히 이용 가능할 경우, 분말을 오목한 알루미늄 샘플 홀더에 침착시킨다. 이와 다르게, 박막의 생성물을 단일 결정 실리콘 웨이퍼에 침착시키고, (상응하는 회절 벤드의 시스템적 감광을 확실하게 함에 따른) 임의의 브라그 반사를 방해하는 (510) 결정학 방위에 따라 제거한다. 코발트 대음극 튜브(40kV/30mA)는 철분-여과된 입사선속을 준다. 두 개의 방사선이 방사된다: $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1.7890\text{\AA}$) 및 $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1.7929\text{\AA}$). 50M 멀티кан널 브라운(multicanal Braun) 선형 검출기로 설정을 완성한다. 각도 2Θ 에서 10° 넓은 검출 창을 갖는다. 다이어그램을 하기 조건으로 기록하였다: 각도 2Θ 에서 1.5 내지 50.0도 스캔, 분석되는 분말의 양에 따른 2Θ 에서 1도 당 10 내지 30초 측정 시간, 및 대기압, 온도 및 상대습도%.

[0192] 4.1.2 물리적 특성화

[0193] 이 부분의 연구를 위한 화학식 Ib의 탁소이드 반고체 제형을 제조하고, 문헌[참조: T. Borovac (DEA report «Conception et caractérisation des matrices semi-solides associees a un principe actif peu

hydrosoluble et destine a la voie orale», CRS meeting, July 19, 2003]에 따라 특성화하였다.

[0194] 반고체 제형에서, 약물 물질의 물리적 상태(용해 또는 분산) 및 물리적 형태(분산의 경우)를 XRPD를 사용하여 특성화하였다. 이 기술 검출의 한계는 (비타민 E-TPGS 또는 켈루시례 및 약물 물질의) 물리적 혼합물의 범위를 사용하여 평가하였다: 이 한계는 두 부형제 모두 2.5% 또는 25mg/g이다.

4.2 물리적 안정성

[0196] 저장 조건(온도, 압력, 시간)은 용해된 반고체 제형 중 약물 물질의 재결정화 또는 분산된 반고체 제형 중 다형성을 변화시키거나 유도할 수 있다.

[0197] 두개의 반고체 제형(60mg/g의 비타민 E-TPGS 및 80mg/g의 켈루시례)을 30°C/상대습도60% 또는 40°C/상대습도 75%에서 1달 후 평가하였다. 두 제형을 제조 후 대부분 용해시켰고, 1달 후 재결정이 관찰되지 않았다. 우리는 두 50mg/g 제형이 한달 이상 물리적으로 안정할 것을 예상할 수 있다.

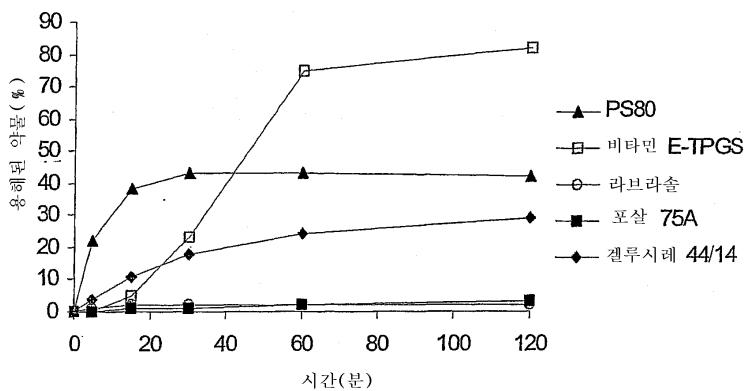
4.3 결론 및 추가 연구

표 7: 선택 기준에 따른 추천 제형의 비교 특성

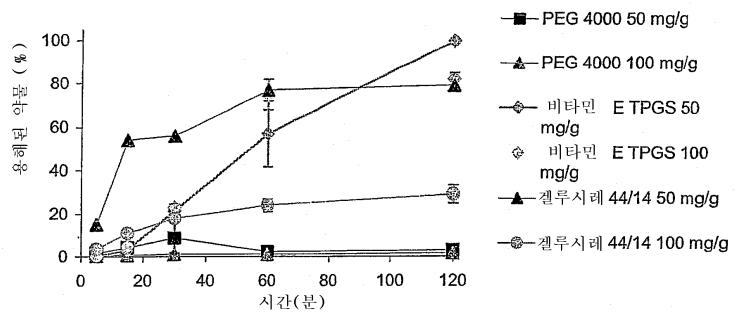
기준	제형	
	TPGS	켈루시례
부형제의 안전성	예	예
부형제의 등록성(registrability)	예	예
제형의 개발성/등록성	예	예
농도>50mg/g	예(100 이하)	예(50 이하)
화학적 안정성 $t_{3\text{달}}$	40°C/상대습도75%	40°C/상대습도75%
GI 매질에서의 용해	매우 우수	매우 우수
미세 소적 크기(GI 매질)	예(16nm)	예(45nm)
물리적 안정성 $t_{1\text{달}}$	40°C/상대습도75%	40°C/상대습도75%

도면

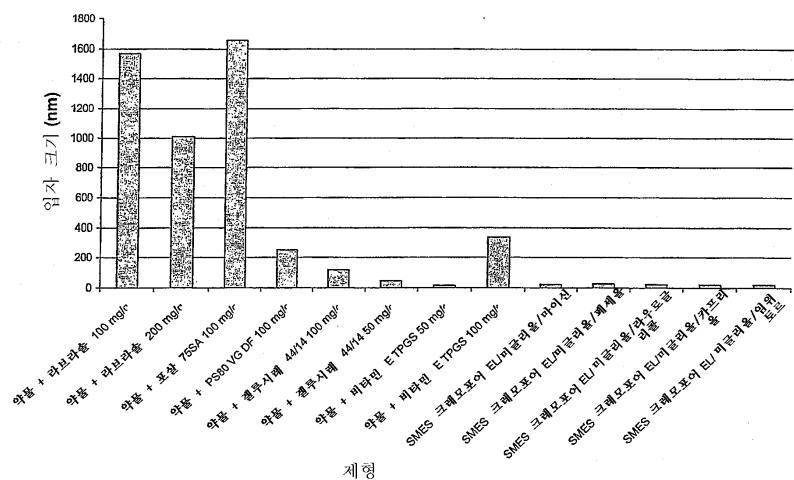
도면1



도면2



도면3



도면4

