



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.  
A61K 9/16 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0129303  
(43) 공개일자 2006년12월15일

(21) 출원번호	10-2006-7014941		
(22) 출원일자	2006년07월24일		
심사청구일자	없음		
번역문 제출일자	2006년07월24일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB2004/005263	(87) 국제공개번호	WO 2005/060938
국제출원일자	2004년12월15일	국제공개일자	2005년07월07일

(30) 우선권주장	0329851.0	2003년12월23일	영국(GB)
	0329854.4	2003년12월23일	영국(GB)

(71) 출원인  
템렐 리미티드  
영국 아일 오브 만 더글라스 메르틸 스트리트 9 (우:아이엠1 1이디)

(72) 발명자  
스피어스, 크리스토퍼  
영국 서리 케이티22 9엔지 레더헤드 팻참 로워 로드 82  
모아레, 피터  
아일랜드 컨츄리 워터포드 동가반 사우스 발린 로드 킬미니온  
윌리암스, 리차드  
스위스 씨에이치-4052 바젤 안드레스 호이슬러 슈트라쎄 8  
클락크, 마이클  
영국 글로스터셔 지엘50 2이에이 첼튼엄 서퍽크 스퀘어 23

(74) 대리인  
남상선

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 약제학적 조성물을 위한 펠렛을 생산하는 방법

(57) 요약

물을 유동성 개량제 및 possibly 당 및 cellulose를 포함하는 조성물로 혼합함을 포함하는 방법에서 입자의 크기를 조절하기 위해 물을 사용하여 페이스트를 생산한다. 상기 페이스트를 압출하여 입자를 형성하고, 이를 구형 과립시키고 건조시킨다. 입자 크기를 조절하기 위해 물을 사용하는 하나의 이점은 요구되는 범위, 예를 들어 약 800 내지 약 1500  $\mu\text{m}$ 의 범위 내의 직격을 가지는 입자의 수를 증가시킬 수 있다는 것이다.

**특허청구의 범위**

청구항 1.

약제학적 조성물에서 사용하기 위한 입자의 생산 공정에서 입자 크기를 조절하기 위한 물의 사용으로서, 상기 공정이 물과 하나 이상의 유동성 개량제(rheology modifying agent)를 포함하는 성분 조성물을 혼합하여 페이스트를 생산하는 단계;

페이스트의 일부 또는 전부를 압출하여 압출물을 형성하는 단계;

압출물의 일부 또는 전부를 구형 과립화하여 구형 과립화된 입자를 형성하는 단계; 및

구형 과립화된 입자의 일부 또는 전부를 건조시키는 단계를 포함하는 물의 사용.

## 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 물이 성분 조성물의 약 180중량% 내지 약 190중량%의 양으로 사용됨을 특징으로 하는 사용.

## 청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 물이 성분 조성물의 약 185중량%의 양으로 사용됨을 특징으로 하는 사용.

## 청구항 4.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 입자의 약 80% 내지 약 98%가 약 800 내지 약 1500  $\mu\text{m}$  범위의 직경을 가짐을 특징으로 하는 사용.

## 청구항 5.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 입자의 약 95% 내지 약 98%가 약 800 내지 약 1500  $\mu\text{m}$  범위의 직경을 가짐을 특징으로 하는 사용.

## 청구항 6.

제 3 항에 있어서, 5중량% 이상의 물의 사용이 입자 크기를 증가시키고, 그 결과 실질적으로 모든 입자가 1500  $\mu\text{m}$ 보다 큰 직경을 가짐을 특징으로 하는 사용.

## 청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항에 있어서, 건조 입자가 스크리닝되어 약 800 내지 약 1500  $\mu\text{m}$  범위의 직경을 가지는 입자를 얻음을 특징으로 하는 사용.

## 청구항 8.

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 웨პ티드, 폴리웨პ티드, 단백질, 인터페론, TNF 길항제, 면역 시스템의 단백질 및 웨პ티드 작용제 및 길항제, 호르몬, 시토킨 및 시토킨 작용제 및 길항제, 진통제, 해열제, 항균제, 항원충제, 항

감염제, 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 항말라리아제, 항염증제, 스테로이드, 프로바이오틱 및 프리바이오틱, 아편 작용제 및 길항제, 비스포스포네이트, 항암제, 세포독성제, 면역조절물질, 구충제 및 이들 활성제 각각의 약리학적으로 허용되는 염 및 유도체로부터 선택된 치료적 활성 화합물을 추가로 포함함을 특징으로 하는 사용.

### **청구항 9.**

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 에리드로포이에틴, 인간 성장 호르몬, 메트로니다졸, 알베나졸, 메벤다졸, 프라진쿠안텔, 클라리드로미신, 젠타마이신, 시프로플록사신, 리파부틴, 5-아미노살리실산, 4-아미노살리실산, 빌살라지드, 프레드니솔론 메타설포벤조에이트,  $\alpha$ -아밀라아제, 파라세타몰, 메트포르민, 시클로포스파미드, 시스플라틴, 빙크리스틴, 메토트렉세이트, 아자사이어프린 및 시클로스포린 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염 또는 유도체로부터 선택된 치료적 활성 화합물을 추가로 포함함을 특징으로 하는 사용.

### **청구항 10.**

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, 치료적 활성 화합물이 프레드니솔론 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염 또는 유도체임을 특징으로 하는 사용.

### **청구항 11.**

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, 치료적 활성 화합물이 메트로니다졸 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염 또는 유도체임을 특징으로 하는 사용.

### **청구항 12.**

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, 치료적 활성 화합물이 에리드로포이에틴 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염 또는 유도체임을 특징으로 하는 사용.

### **청구항 13.**

제 8 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 활성 화합물이 치료량으로 조성물 내에 존재함을 특징으로 하는 사용.

### **청구항 14.**

제 8 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 활성 화합물이 성분 조성물의 0중량% 초과 내지 약 90중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### **청구항 15.**

제 8 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 활성 화합물이 성분 조성물의 0중량% 초과 내지 약 40중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### **청구항 16.**

제 8 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 활성 화합물이 성분 조성물의 5중량% 내지 약 20중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 17.

제 8 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 활성 화합물이 성분 조성물의 0중량% 초과 내지 약 1중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 18.

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 유동성 개량제가 크로스카르멜로즈 나트륨을 포함함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 19.

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 유동성 개량제가 Ac-Di-Sol™임을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 20.

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 유동성 개량제가 성분 조성물의 5중량% 이상의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 21.

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 유동성 개량제가 성분 조성물의 10중량% 이상의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 22.

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 유동성 개량제가 성분 조성물의 약 10중량% 내지 약 40중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 23.

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 유동성 개량제가 성분 조성물의 약 20중량% 이상의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 24.

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 조성물이 당을 추가로 포함함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 25.

제 24 항에 있어서, 당이 락토오즈 일수화물임을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 26.

제 24 항 또는 제 25 항에 있어서, 당이 성분 조성물의 약 30중량% 내지 약 50중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 27.

제 24 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, 당이 성분 조성물의 약 35중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 28.

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 조성물이 셀룰로오즈를 추가로 포함함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 29.

제 28 항에 있어서, 셀룰로오즈가 미결정성 셀룰로오즈임을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 30.

제 28 항 또는 제 29 항에 있어서, 셀룰로오즈가 성분 조성물의 약 35 내지 약 45중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 31.

제 28 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 셀룰로오즈가 성분 조성물의 약 30중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 32.

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 프레드니솔론 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염 또는 유도체, 유동성 개량제, 당 및 셀룰로오즈로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 33.

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 메트로니다졸 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염 또는 유도체, 유동성 개량제, 당 및 셀룰로오즈로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 34.

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 에리드로포이에틴 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염 또는 유도체, 유동성 개량제, 당 및 셀룰로오즈로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는 사용.

### 청구항 35.

동반되는 실시예를 참조하여 본원에 설명된 바와 같은 실질적 사용.

### 청구항 36.

물과 하나 이상의 유동성 개량제를 포함하는 성분 조성물을 혼합하여 페이스트를 생산하는 단계;

페이스트의 일부 또는 전부를 압출하여 압출물을 형성하는 단계;

압출물의 일부 또는 전부를 구형 과립화하여 구형 과립화된 입자를 형성하는 단계; 및

구형 과립화된 입자의 일부 또는 전부를 건조시키는 단계를 포함하는 약제학적 조성물에서 사용하기 위한 입자의 생산 방법.

### 청구항 37.

제 36 항에 있어서, 사용되는 물의 양이 성분 조성물 중량의 약 180중량% 내지 약 190중량%이며, 여기서 구형 과립화 단계가 회전 70 cm 플레이트를 사용하고, 플레이트가 약 33 rpm로 회전하지 않음을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 38.

제 36 항 또는 제 37 항에 있어서, 공정이 제 2 항 내지 제 35 항에서 정의된 임의의 특징으로 포함함을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 39.

동반되는 실시예를 참조하여 본원에서 설명된 바와 같은 실질적 방법.

**명세서**

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 입자, 특히 약제학적 조성물에서 사용하기 위한 입자를 생산하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 입자 크기를 조절하기 위한 물의 사용에 관한 것이다.

US-A-5834021(스페이르스(Speirs); 1998년 11월 10일에 공개)는 40중량% 미결정성 셀룰로오즈, 35중량% 락토오즈 및 20중량% 크로스카르멜로즈 나트륨을 포함하는 부형제 매트릭스 내 5중량%의 프레드니솔론 메타설포벤조에이트 ("Pred-MSB")를 포함하는 비-분해성 고체 장용성 조성물에 대해 기재하고 있다. 조성물은 1000 내지 1400  $\mu\text{m}$  범위의 직경을 가지는 펠렛 형태이다. 펠렛은 Pred-MSB를 셀룰로오즈, 락토오즈 및 크로스카르멜로즈 나트륨과 건조 혼합함에 의해 형성된다. 물을 혼합물에 첨가하고, 그 다음에 10분 동안 교반하여 압출가능한 페이스트를 형성한다. 페이스트는 25 mm 직경 보울(bowl)로부터 약 5 mm 길이의 1 mm 직경 튜브를 통해 약 100 mm/분의 속도로 압출되고, 10 내지 15 분 동안 약 1000 rpm으로 (20 cm)플레이트에서 8 회전으로 구형과립시켜 상기 펠렛을 제공한다. 결과물 펠렛을 유동성 베드에서 50°C에서 30분 동안 건조시켰다. 펠렛을 그 다음에 유드라깃(Eudragit) S100 (독일, 다큐스타트(Darmstadt),

RPharma GmbH로부터 상용됨) 코팅제로 코팅시켜 코팅물의 11.6% 정도의 이론적 중량 증가를 제공하였고, 사이즈 1 단단한 젤라틴 캡슐 속에 채워졌다(캡슐 당 15.7 mg). 채워진 캡슐을 유드라짓(Eudragit) L100 (또한, RPharma GmbH로부터 상용됨) 코팅제로 코팅하여 코팅물의 10.2% 정도의 이론적 중량 증가를 제공하였다. 코팅된 캡슐은 염증성 창자 질병(inflammatory bowel disease ("IBD"))을 위한 지연되고 지속되는 방출 경구 치료에 사용될 수 있다.

IBD의 유사한 치료는 UK 특허 출원 제 0215656.0호 및 제 0215657.8호(스페이르스(Speirs); 공개되지 않음)에서 설명되고 있다. US-A-5834021, GB0215656.0 및 GB0215657.8의 내용은 본원에서 참조로 통합된다.

펠렛의 직경은 일반적으로 약 500 내지 2500  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 800 내지 1700  $\mu\text{m}$ , 더욱 바람직하게는 800 내지 1500  $\mu\text{m}$  및 더욱 더 바람직하게는 1000 내지 1500  $\mu\text{m}$  범위이다. 그러나, 펠렛은 상기 언급된 범위 내에서 어느 크기의 직경도 가질 수 있고, 캡슐은 다양한 직경의 범위를 가지는 펠렛을 가질 수 있다는 것을 인식해야 한다. 이 크기의 펠렛이 바람직한 하나의 이유는 이들이 예를 들어 장용성 코팅제로 만족스럽게 코팅될 수 있다는 것이다. 이러한 장용성으로 코팅된 펠렛은 내장에서 요구된 방출 프로필을 보여준다. 보다 작은 펠렛은 창자를 통해 분포될 충분한 수를 보유하는 동안, 덜 구형이 되고 더욱 연장되는 경향이 있고, 요구되는 크기보다 작아져서 캡슐의 균일한 충전이 가능하도록 할 수 있다. 바람직한 크기의 범위는 바이오신티그래피에 의해 증명되었고, 이의 결과는 수득된 200개 정도의 펠렛이 창자를 통해 적절히 펼쳐져 있는 것을 보여준다.

US-A-5834021에 기재된 방법은 다양한 크기의 펠렛을 생산한다. 펠렛은 스크리닝되어 요구된 크기의 펠렛이 모아질 수 있게 되어야 한다. 너무 크거나 너무 작아서 지연되고 지속되는 방출 캡슐에서 효과적으로 사용되지 않는 펠렛은 일반적으로 상당한 양의 폐물로 버려질 것이다. 이러한 폐물은 분명히 바라지 않는 것이다. 그래서 폐물의 양을 줄이고, 요구되는 직경 범위 내의 입자로서 입자 크기의 더욱 바람직한 분포를 가지는 입자를 생산하는 개선된 방법에 대한 필요성이 있다.

발명자는 상기 언급된 방법으로 사용되는 물의 양에서 훨씬 작은 편차, 예를 들어  $\pm 5\%$ 가 입자의 크기 및 입자 크기의 분포에 중요한 변화를 야기한다는 것을 발견하였다. 이러한 생각으로, 발명자는 입자 크기 및 더욱 중요하게는 입자 크기 분포는 사용되는 물의 양에 의존한다고 생각하였다. 그래서 발명자는 물의 양이 입자 크기 및 분포를 조절하는데 사용될 수 있고 생각하였다. 이러한 방법에서, 다른 범위의 크기를 가지는 입자가 생산될 수 있다.

본 발명의 첫 번째 측면에 따르면, 약제학적 조성물에서 사용하기 위한 입자의 생산 방법에서 입자 크기의 조절을 위해 물을 사용하는 것을 제공하며, 상기 방법은:

물과 하나 이상의 유동성 개량제(rheology modifying agent)를 포함하는 성분 조성물을 혼합하여 페이스트를 생산하는 단계;

페이스트의 일부 또는 전부를 압출하여 압출물을 형성하는 단계;

압출물의 일부 또는 전부를 구형 과립화(spheronising)하여 구형 과립화된 입자를 형성하는 단계; 및

구형 과립화된 입자의 일부 또는 전부를 건조시키는 단계를 포함한다.

용어 "페이스트"는 젖은 그레뉼레이트를 포함하는 것으로 의도된다.

본 발명의 입자는 전형적으로 펠렛 또는 그레뉼이다. 바람직한 구체예에서, 조성물은 당 및 셀룰로오즈를 추가로 포함한다.

임의의 특별한 이론에 의해 제한되는 것을 바라지 않지만, 물의 양은 입자의 매트릭스의 수화 상태 때문에 입자 크기에 영향을 미친다. 물의 양이 특정 지점을 지나가자마자, 매트릭스는 너무 축축해지고 큰 덩어리로 형성된다. 많은 양의 물이 유동성 개량제에 의해 차지됨을 보일 것이다. 이러한 방법을 위한 포화 지점을 넘어서, 물의 양은 임계적으로 나타난다.

본 발명의 장점은 요구되는 범위, 일반적으로는 800 내지 1500  $\mu\text{m}$ 의 직경을 가지는 입자가 생산되는 것이다. 대다수의 이러한 크기의 바람직한 펠렛은 창자의 특이 부위에서 방출되도록 하기 위한 목적으로 지연된 방출 코팅 물질의 다른 모양 또는 다른 두께를 사용하여 처리/코팅될 수 있다. 이러한 코팅된 대다수의 펠렛의 예는 PCT/GB03/02911에 기재되어 있고, 이 기재는 본원에 참조로 통합되었다.

이러한 코팅된 대다수의 펠렛은 다수의 임상 목적에 충족되도록 할 수 있다. 예를 들어, 이들은 만약 갑자기 방출되었다면 약이 흡수되거나 소화되었을 창자에서 약의 연속적 전달에 의해 창자의 여러 부위를 치료할 수 있도록 한다. 추가로, 이들은 창자의 단면을 넘어서 약의 연속적 전달에 의해 흡수성 점막과의 접촉을 증가시키고, 이로써 최대 흡수력이 가능하도록 하지만, 이에 반해 한 단면에 흡수된다면 약은 분해되어 버릴 것이다. 더구나, 높은 농도에서 약이 내장 점막에 독성이 있게 될 곳에서, 펠렛은 약이 연속적으로 낮은 농도로 이용가능하도록 하여, 그 결과 감소된 독성 또는 무독성으로 흡수되도록 한다.

물은 일반적으로 성분 조성물의 약 180중량% 내지 약 190중량%의 양으로 사용되고, 바람직하게는 성분 조성물의 약 185 중량%의 양으로 사용된다. 발명자는 놀라운 양의 흡수력에 의해 매트릭스를 형성하는 방법에서 사용되는 물의 양을 발견하였다. 이러한 많은 양의 물은 발명자가 인식하는 모든 다른 펠렛화(pelletting) 공정과 본 발명을 구별한다.

일반적으로는 입자의 약 80% 내지 약 98% 및, 전형적으로는 입자의 약 90% 내지 98%가 약 800 내지 약 1500 마이크론 범위의 직경을 가진다. 요구되는 범위 내의 직경을 가지는 입자의 수가 US-A-5834021에 기재된 방법보다 크지만, 건조 입자는 스크리닝되어 약 800 내지 약 1500  $\mu\text{m}$  범위의 직경을 가지는 입자를 얻고, 직경이 그 범위 내로 떨어지지 않는 입자를 제거할 수 있다.

약 5중량% 미만의 물의 사용은 일반적으로 입자 크기를 상당량 줄인다. 역으로, 5중량% 초과의 물의 사용은 입자 크기를 증가시키고 그 결과 입자의 100%가 1500  $\mu\text{m}$  보다 큰 직경을 가지며, 이는 펠렛이 장용성으로 코팅되고 창자 속에서 활성을 방출하기 위해 사용된다면 무용하다.

적은 물의 사용은 입자 크기 분포를 줄이고, 그 결과 적은 입자가 요망되는 800 내지 1500  $\mu\text{m}$  범위의 직경을 가지고 평균 입자 크기가 줄어든다. 많은 물의 사용은 모든 펠렛이 1500  $\mu\text{m}$  보다 클 때까지 입자 크기 분포를 증가시킨다. 따라서, 본 발명의 바람직한 구체예는 유용한 입자의 수를 증가시키고 버려지는 양을 줄이는 것이다.

본 발명에 따라 생산되는 펠렛은 특히 높은 분자량 화합물, 예를 들어 단백질 또는 웨티드의 전달에 적용가능하며, 여기서 3차 구조의 보전은 화합물의 효력 및 안전에 결정적이다. 이 펠렛의 특별한 장점은 경구 약제학적 조성물이 대부분의 약제학적 방법에 의해 부드러운 조건 하에서 제조될 수 있다는 것이며, 그럼에도 내장 관 내에서 화합물의 요망되는 방출 프로필을 제공한다는 것이다.

본 발명의 조성물에 제제로부터 이익을 얻는 높은 분자량 화합물의 예는 다른 질병 사이에서 만성 신부전 내 빈혈의 치료에 유용하다고 생각되고, 염증성 창자 질병뿐만 아니라 다른 정적혈구(성)-정색소성 빈혈의 치료에 있어 연구되고 있는 에리드로포이에틴, 글리코실레이트된 단백질 호르몬 및 해마토포이에틱 성장 요소이다. 알약 형태의 에리드로포이에틴이 RU-A-2152206에 기재되어 있지만, 에리드로포이에틴은 통상적으로는 피하로 또는 정맥으로 투여된다.

본 발명으로부터 이익을 얻을 수 있는 높은 분자량 화합물의 다른 종류는 인터페론, TNF 길항제 및 면역 시스템의 특정 단백질 및 폴리웨티드 작용제 및 길항제, 호르몬, 예를 들어 인간 성장 호르몬 및 시토킨 및 시토킨 길항제를 포함한다. 사용될 수 있는 다른 높은 분자량 화합물은 백신을 포함한다.

본 발명에 따라 생산된 입자는 또한 특별하게는 메트로니다졸과 같은 항염성 화합물의 전달에 유용하다. 이러한 펠렛은 창자의 관내강 및 창자 벽에 있는 항염성 화합물의 높은 농도를 달성한다. 추가로, 항염증제를 포함하는 펠렛은 또한 창자 벽에 있는 작용제의 높은 농도를 달성할 수 있다.

투여가 본 발명으로부터 이익이 될 수 있는 다른 화합물 및 유사한 화합물은 진통제 및 해열제; 항균제 및 항원충제, 예를 들어 메트로니다졸, 알베나졸, 메벤다졸, 프라진쿠안텔 및 다른 니트로이미다졸 항생제 및 혐기성 박테리아에 대항하는 항생제; 클라리드로미신 및 다른 마크를라이드 항생제; 젠타마이신, 시프로플록사신, 리파부틴 및 일반적으로 내장과 관련되거나 내장 장애의 원인인 염증성 유기체에 대항하는 다른 이러한 항생제; 항진균제; 항염증제 예를 들어, 살리실레이트, 예를 들어 5-아미노살리실산, 4-아미노살리실산 및 유도체, 예를 들어 발살라지드, 스테로이드, 특별하게는 프레드니솔론 메타설포벤조에이트; 염증성 창자 질병 증상 및 창자 증후군 및 항생제 관련 설사로부터의 회복에 영향을 주는 것으로 보여지는 프로바이오틱 및 프리바이오틱을 포함한다. 유사하게는, 약리적으로 민감성 창자 증후군의 정후에 영향을 주는 것으로 알려진 활성 약물질, 특별하게는 창자 내 국소 부위에서 신경전달에 영향, 예를 들어 세로토닌성(serotonergic) 시스템 및 아편 수용체 위치에 활성에 영향을 줌에 의한다.  $\alpha$ -아밀라라제 및 파라세타몰은 또한 본 발명의 조성물을 사용하여 투여될 수 있다.

본 발명으로부터 이롭게 될 수 있는 다른 화합물은 특별하게는 위장관의 특정 부위에 국소 독성을 일으킴에 의해, 이들의 임상적 유용성을 제한하는 독성 효과를 가지는 특정 화합물을 포함한다. 항생제, 비스포스포네이트 및 항염증성 약의 예가 이러한 화합물에 포함된다. 특별한 예는 메트포르민이며, 이는 위장관에 해로운 효과 때문에 많은 환자에 좋지 않다. 본 발명은 특정 부위에 독성 화합물의 농도를 줄이는데 활용될 수 있고, 그래서 부작용이 감소되며 투여될 수 있는 효과적인 치료 용량이 가능하게 될 수 있다.

염증성 창자 질환 또는 내장의 감염성 장애의 치료에서 효과적인 항생제는 흡수되는 경우에 종종 독성이 있고, 본 발명은 내장에 이들의 활성 위치에 이들을 투여하도록 적용될 수 있고, 체내 흡수력이 감소하는 반면에 충분한 국소 농도를 달성 한다. 특별하게는 신장 기능장애를 가진 것과 같은 이러한 약의 독성 효과에 걸리기 쉬운 환자에 독성 항생제, 예를 들어 젠타마이신은 본 발명의 특별한 적용 중 하나이다. 내장의 만성 장애, 예를 들어 크론 병(Crohn's disease) 및 주머니염(pouchitis)을 가지는 환자, 특정 항생제, 예를 들어 메트로니디졸의 오랜 기간 동안 계속적 투여가 요구되는 환자는 본 발명으로부터 특별하게 이익을 받을 수 있을 것이다.

다른 가능한 활성제는 항암제 또는 세포독성제 예를 들어 시클로포스파미드, 시스플라틴 및 다른 백금 약 및 빙크리스틴 및 다른 빙카 알카로이드; 면역조절물질 예를 들어 메토트렉세이트, 아자사이어프린 및 시클로스포린; 및 구충제 예를 들어 알베나졸을 포함한다.

약리학적으로 허용되는 염 및 활성 화합물의 유도체는 또한 사용될 수 있다.

본 발명에서 사용하기 위한 바람직한 화합물은 프레드니솔론 소듐 메타설포벤조에이트, 5-아미노살리실산, 메트로니다졸, 클라리드로미신, 메트포르민, 파라세타몰, α-아밀라아제 및 에리드로포이에틴이다. 프레드니솔론 펠렛의 경우에는, 입자는 염증성 창자 질환을 치료하는데, 예를 들어 지연되고 지속적인 방출 구강 약제 내에서 사용될 수 있다.

치료적 활성 화합물은 바람직하게는 치료상 효과적인 양, 일반적으로 성분 조성물의 0중량% 초과 내지 약 90중량%, 바람직하게는 0중량% 초과 내지 40중량%으로 존재할 수 있다. 활성 화합물의 최종 양은 활성의 정도에 의지한다. 그래서, 상대적으로 높은 효력, 예를 들어 에리드로포이에틴을 가지는 활성 화합물은 0중량% 초과 내지 약 1중량%의 양으로 존재할 수 있다. 추가적으로, 상대적으로 낮은 효력, 예를 들어 프레드니솔론 또는 메트로니다졸을 가지는 활성 화합물은 약 5중량% 내지 약 20중량%의 양으로 존재할 수 있다.

하나의 바람직한 조성물은 본질적으로 프레드니솔론 또는 약리학적으로 허용되는 염 (예를 들어 프리디졸론 소듐 메타설포벤조에이트) 또는 이들의 유도체, 유동성 개량제, 당 및 셀룰로오즈로 구성된다.

두 번째 바람직한 조성물은 본질적으로 메트로니다졸 또는 약리학적으로 허용되는 염 또는 이들의 유도체, 유동성 개량제, 당 및 셀룰로오즈로 구성된다.

세 번째 바람직한 조성물은 본질적으로 에리드로포이에틴 또는 약리학적으로 허용되는 염 또는 이들의 유도체, 유동성 개량제, 당 및 셀룰로오즈로 구성된다.

유동성 개량제는 수화로 부풀어 올라 점-탄성 특성이 있는 젤과 같은 매트릭스를 형성한다. 펠렛이 건조되는 경우에, 이들은 많이 수축되지 않는다. 그래서, 발명자는 물이 제거되자마자, 펠렛의 방출 특성에 원인이 될 수 있는 특정 구조가 형성되는 것으로 이해하였다. 유동성 개량제는 일반적으로 전분 또는 하이드로프로필-메틸셀룰로오즈와 같은 친수성 젤화제이다.

유동성 개량제는 예를 들어, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 크로스카르멜로즈 나트륨, 다시 말해, Ac-Di-Sol™(미국 PA 19103 필라델피아 1735 마켓 스트릿(Market Street) FMC 바이오플리머(Biopolymer))일 수 있다. 크로스카르멜로즈 나트륨은 과 봉괴제, 다시 말해 조성물의 용해를 도와주는 화합물로서 일반적으로 사용된다. 그래서, 과 봉괴제가 젤과 같은 매트릭스를 형성한다는 것은 놀랍고 완전히 예상 밖이다. 유동성 개량제는 성분 조성물의 5중량% 이상, 바람직하게는 10중량% 이상 및 더욱 바람직하게는 약 10 내지 약 40중량%, 예를 들어 20중량%의 양으로 존재한다.

당은 바람직하게는 락토오즈 일수화물(monohydrate)이다. 당은 바람직하게는 성분 조성물의 약 30 내지 약 50중량%, 예를 들어 35중량%의 양으로 존재한다.

셀룰로오즈는 바람직하게는 미결정성 셀룰로오즈이다. 셀룰로오즈는 바람직하게는 약 35 내지 약 45중량%, 예를 들어, 30중량%의 양으로 존재한다.

구형 과립기(spheroniser)의 속도는 알려진 펠렛 제조 고정의 속도에 비해 매우 느리다. 본 발명의 목적을 위해, 구형 과립 플레이트는 일반적으로 약 125 rpm 내지 1800 rpm, 바람직하게는 200 rpm 내지 1000 rpm으로 회전하고, 사용되는 회전 속도가 이 범위 밖이라면, 구형 과립기는 일반적으로 펠렛을 만들지 못할 것이다. 추가로, 알려진 공정에 대한 지식으로, 보다 작은 구형 과립 플레이트의 사용은 직관적으로 보다 빠른 회전 속도를 요구할 것이다. 그러나, 본 발명에서는, 그 역이 진실이고 보다 작은 플레이트가 보다 빠른 회전 속도를 요구한다. 발명자의 지식에 있어서 이 관찰되는 사실은 펠렛 제조에 있어 특이하다.

사용되는 물의 양을 조절함은 최대 공정 수율에서 입자의 크기 분포의 최적을 가능하게 한다. 입자는 특정 목적, 예를 들어 IBD와 같은 질환의 의학적 치료를 위해 의도된다.

그 결과 생성된 입자는 장용성 코팅제, 예를 들어 메타아크릴산 및 메타아크릴산 메틸 에스테르의 음이온 공중합체(여기서, 자유 카르복실기와 에스테르 기의 비가 약 1:2이고 135,000의 평균 분자량)인 Eudragit<sup>TM</sup>S로 코팅될 수 있다. 다수의 코팅된 입자는 캡슐에 피막화될 수 있거나 정제속에 압축될 수 있다. 캡슐 또는 정제는 Eudragit<sup>TM</sup>S과 다른 Eudragit<sup>TM</sup>L (여기서, 자유 카르복실기와 에스테르 기의 비가 약 1:1)과 같은 또 다른 장용 코팅제로 코팅될 수 있다. Eudragit<sup>TM</sup>L 및 Eudragit<sup>TM</sup>S는 위액(약 pH 6)에 비용성이지만 Eudragit<sup>TM</sup>L은 약 pH 7 미만의 장액에 쉽게 용해된다. 이러한 식으로, 활성 성분의 방출은 결장(colon)에 까지 지연되고 활성 화합물의 효력을 지속적으로 증가시킨다. 지속적인 방출은 투과 가능한 코팅을 통해 일부분 이상 달성될 수 있다.

젤과 같은 매트릭스는 재수화 작용으로 펠렛의 셀룰로직 성분으로부터 형성된다고 현재 알려져 있다. 바람직한 구체예에서, 셀룰로직 성분은 미결정성 셀룰로오즈 및 크로스카르멜로즈 나트륨(셀룰로오즈 유도체)이다. 재수화 작용으로, 펠렛은 팽창되고 오랜시간 동안 지속적인 방법으로 활성 성분을 방출한다. 펠렛은 또한 재수화 작용으로 "점착성"으로 되고 창자 벽에 붙는다. 그 결과, 팽창된 펠렛은 창자 내 표적 위치에 붙으며, 그 결과 활성 화합물의 효력을 증가시킨다. 추가로, 창자 내 pH는 창자 관내강의 중심으로부터 창자의 벽까지 증가 된다. 펠렛이 pH 의존 방출 코팅 물질로 코팅되는 곳에, 활성 화합물의 방출 속도는 펠렛이 창자 벽에 도달되는 만큼 증가 된다. 본 발명의 바람직한 구체예의 이 특성은 또한 활성 화합물의 효력을 증가시킬 수 있다.

또한 이 결과는 입자의 전반적 수율(건조 후)은 사용되는 물의 양이 최적의 양으로 도달되는 만큼 증가 된다는 것을 보여준다.

본 발명의 두 번째 측면에서, 약제학적 조성물에서 사용하기 위한 입자의 생산 방법을 제공하며, 상기 방법은:

물과 하나 이상의 유동성 개량제를 포함하는 성분 조성물을 혼합하여 페이스트를 생산하는 단계;

페이스트의 일부 또는 전부를 압출하여 압출물을 형성하는 단계;

압출물의 일부 또는 전부를 구형 과립화하여 구형 과립화된 입자를 형성하는 단계; 및

구형 과립화된 입자의 일부 또는 전부를 건조시키는 단계를 포함한다.

바람직하게는 사용되는 물의 양은 성분 조성물 중량의 약 180 내지 약 190중량%이고, 여기서 구형 과립화 단계는 회전 70 cm 플레이트를 사용하고, 상기 플레이트는 약 33 rpm으로 회전하지 않는다.

두 번째 측면의 방법은 적절한 조합을 통해 상기 정의된 방법의 임의의 또는 모든 바람직한 특징을 가질 수 있다.

본 발명의 바람직한 구체예는 동반되는 도면을 참조하고 실시예를 통해 설명될 것이다. 도면에서:

도 1은 실시예 1에서 생산된 코팅되지 않는 펠렛의 사진이고;

도 2은 실시예 2에서 생산된 코팅되지 않는 펠렛의 사진이며;

도 3은 실시예 3에서 생산된 코팅되지 않는 펠렛의 사진이다.

#### 실시예 1 - 5중량%의 프레드니솔론 소듐 메타설포벤조에이트

프레드니솔론 메타설포벤조에이트 펠렛을 5 wt% 프레드니솔론 소듐 메타설포벤조에이트, 40 wt% 미결정성 셀룰로오즈 (AvicelTM PH 101), 35 wt% 락토오즈 일수화물 (D80 200 Mesh) 및 20 wt% 크로스카르멜로즈 나트륨 (Ac-Di-SolTM)의 건조 혼합물을 제조함에 의해 제조하였다. 정화된 물(185 wt%의 건조 혼합 성분)을 첨가하고 그 결과 혼합물을 10분 동안 혼합하여 압출가능한 페이스트를 형성하고, 그 다음에 이를 압출시키고 구형 과립화 시켰다. 그 다음에 펠렛을 유동 베드 그래뉼레이터에서 건조시키고 스크리닝시켜 800 내지 1500  $\mu\text{m}$  범위의 입자 크기를 보장하였다.

도 1은 실시예 1에서 형성된 펠렛을 묘사하였다. 이 펠렛의 대다수는 요구되는 범위인 800 내지 1500  $\mu\text{m}$ 의 범위 내이다.

#### 실시예 2 - 5중량% 프레드니솔론 소듐 메타설포벤조에이트

단지 180중량% 물을 185중량% 대신에 사용하였지만, 펠렛을 실시예 1에서 설명된 단계를 사용하여 형성하였다. 펠렛의 수율(건조 후)은 91%이었다.

도 2는 실시예 2에 의해 형성된 펠렛을 묘사하였다. 사진은 분명하게 펠렛의 사이즈가 적은 물이 사용되는 경우에 상당량 줄어든다는 것을 보여준다.

#### 실시예 3 - 5중량% 프레드니솔론 소듐 메타설포벤조에이트

185중량% 대신에 190중량%의 물을 사용하였지만, 펠렛을 실시예 1에서 설명한 단계를 사용하여 형성하였다.

도 3은 실시예 3에 의해 형성된 펠렛을 묘사하였다. 사진은 펠렛의 크기가 많은 양의 물을 사용하는 경우에 상당량 증가한다는 것을 명백히 보여준다.

#### 실시예 4 - 5중량% 프레드니솔론 소듐 메타설포벤조에이트

185중량% 대신에 단지 182.5중량% 물을 사용하였지만, 펠렛을 실시예 1에서 설명된 단계를 사용하여 형성하였다. 펠렛의 수율(건조 후)은 96.5%이었다.

#### 실시예 5 - 5중량% 프레드니솔론 소듐 메타설포벤조에이트

185중량% 대신에 단지 177.5중량% 물을 사용하였지만, 펠렛을 실시예 1에서 설명된 단계를 사용하여 형성하였다. 펠렛의 수율(건조 후)은 85%였다.

#### 실시예 6 - 20중량% 메트로니다졸

0.50 kg 메트로니다졸, 1.00 kg 미결정성 셀룰로오즈 ("MCC"), 0.50 kg 락토오즈 및 0.50 kg 크로스카르멜로즈 나트륨 (Ac-Di-SolTM)로 구성되는 건조 혼합물의 배치를 제조하였다. 건조 혼합물을 위한 최적의 물의 양을 5.10 kg이 되도록 하였다. 90 % (4.59 kg)의 최적의 양의 물을 건조 혼합물에 첨가하였고, 결과 혼합물의 일부분을 실시예 1에서와 같이 진행하였다. 공정 후에, 결과 펠렛의 작은 양의 샘플을 보유하였고 남은 펠렛을 남아 있는 분량의 혼합물에 되돌렸다. 최적 양의 물의 추가 5 %(0.26 kg)을 혼합물과 혼합하였고 새로운 혼합물의 일부분을 실시예 1에서와 같이 진행하였다. 이 과정을 3번 반복하여 펠렛의 생산 운정의 결과 최적 양의 물의 90중량%, 95중량%, 100중량%, 105중량% 또는 110중량%를 가지는 혼합물을 수득하였다. 5개의 펠렛 생산 운전의 결과를 표 1에 나타내었다.

[표 1]

제제	결과
----	----

물질	양(kg)	혼합물	압출물	펠렛	공정
MCC	1.00	a) 90% 물의 첨가	평균적으로 보임	평균보다 작음. 보유된 샘플	평균.
Ac-Di-Sol*	0.50	b) 추가로 5% 물의 첨가	평균적으로 보임	평균보다 작음. 차이가 보임. 보유된 샘플.	평균.
메트로니다졸	0.50	c) 추가로 5% 물의 첨가	평균.	양호, 이전의 운정에서 보다 다소 김. 보유된 샘플.	평균.
락토오즈	0.50	d) 추가로 5% 물의 첨가. 습윤 혼합 결합. 관내강에서 점착성.	표준 스트랜드보다 김	평균 펠렛보다 김. 보유된 샘플.	다소 점착성
물	5.10 (100%)	e) 추가로 5% 물의 첨가. 더욱 덩어리지고, 더욱 점착성.	매우 긴 스트랜드	매우 길고 평평하지 않음.	장치에 부착됨.

\* 크로스카멜로즈 나트륨

상기 결과는 프레드니솔론 소듐 메타설포벤조에이트와 다른 활성 성분을 포함하는 펠렛은 만들어질 수 있을 뿐만 아니라 메트로니다졸 펠렛의 크기는 존재하는 물의 양을 조절함에 의해 조절될 수 있다는 것을 보여준다. 이러한 점에서, 상기 결과는 추가로 각각 물의 양의 증가, 생산된 펠렛의 평균 크기의 증가를 보여준다.

#### 실시예 7 - 40중량% 메트로니다졸 (락토오즈가 아님)

1.00 kg 메트로니다졸, 1.00 kg MCC 및 0.50 kg 크로스카르멜로즈 나트륨 (Ac-Di-SolTM)로 구성되는 건조 혼합물의 배치를 제조하였다. 실시예 7의 건조 혼합물은 실시예 6에서 락토오즈가 추가 메트로니다졸과 대체되는 것을 제외하고 실시예 6의 것과 유사하다. 건조 혼합물을 위한 최적의 물의 양을 5.10 kg이 되도록 하였다. ~84 % (4.3 kg)의 최적의 양의 물을 건조 혼합물에 첨가하였고, 결과 혼합물의 일부분을 실시예 1에서와 같이 진행하였다. 공정 후에, 결과 펠렛의 작은 양의 샘플을 보유하였고 남은 펠렛을 남은 부분의 혼합물로 되돌렸다. 추가 ~10 % (0.5 kg)의 최적의 양의 물을 혼합물과 혼합하였고 일부분의 새로운 혼합물을 실시예 1에서와 같이 진행하였다. 공정 후에, 작은 양의 샘플의 결과 펠렛을 보유하였고 남은 펠렛을 남은 부분의 혼합물에 되돌렸다. 추가 ~6 % (0.3 kg)의 최적의 양의 물(총 100%)을 혼합물에 혼합시켰고 일부분의 추가 새로운 혼합물을 실시예 1에서와 같이 진행하였다. 3개의 펠렛 생산 운전의 결과를 표 2에 나타내었다.

[표 2]

제제	결과				
물질	양(kg)	혼합물	압출물	펠렛	공정
MCC	1.00	a) 4.3kg 물의 첨가.	평균적으로 보임.	평균보다 작음. 보유된 샘플.	평균.
Ac-Di-Sol*	0.50	b) 추가로 0.5kg 물의 첨가.	평균적으로 보임.	평균보다 다소 작음. 보유된 샘플.	평균.
메트로니다졸	1.00	c) 추가로 0.3kg 물의 첨가.	평균.	양호, 평균 크기.	평균. 보유된 건조된 배치.
물	5.10				

\* 크로스카멜로즈 나트륨

상기 결과는 프레드니솔론 소듐 메타설포벤조에이트와 다른 활성 성분을 포함하는 펠렛을 만들 수 있을 뿐만 아니라 메트로니다졸 펠렛의 크기를 존재하는 물의 양을 조절함에 의해 조절될 수 있음을 보여준다. 실시예 6에서와 같이, 결과는 추가로 각각 물의 양의 증가, 생산된 펠렛의 평균 크기의 증가를 보여준다.

### 실시예 8 - 20중량% 파라세타몰

1.00 kg 파라세타몰, 2.00 kg MCC, 1.00 kg 락토오즈 및 1.00 kg 크로스카르멜로즈 나트륨 (Ac-Di-SolTM)로 구성되는 건조 혼합물의 배치를 제조하였다. 건조 혼합물을 위한 물의 최적의 양은 9.50 kg이다. 100 % (9.5 kg)의 최적 양의 물을 건조 혼합물에 첨가하였고 결과 혼합물의 일부분을 실시예 1에서와 같이 진행하였다. 공정 후에, 결과 펠렛의 작은 양의 샘플을 보유하였고 남은 펠렛을 남은 부분의 혼합물에 되돌렸다. 추가 5 % (~0.48 kg)의 최적 양의 물을 혼합물과 혼합하였고, 일부분의 새로운 혼합물을 실시예 1에서와 같이 진행하였다. 공정 후에, 결과 펠렛의 작용 양의 샘플을 보유하였고, 남은 펠렛을 남은 일부분의 혼합물에 되돌렸다. 추가 5 % (~0.48 kg)의 최적 양의 물 (총 ~10.5 kg)을 혼합물에 첨가하였고 추가 새로운 혼합물의 일부분을 실시예 1에서와 같이 진행하였다. 3가지의 펠렛 생산 운전의 결과를 표 3에 나타내었다.

[표 3]

제제		결과			
물질	양 (kg)	혼합물	압출물	펠렛	공정
MCC	2.00	a) 100% 물의 첨가.	평균적으로 보임.	평균 크기 범위. 보유된 샘플.	평균.
Ac-Di-Sol*	1.00	b) 추가로 5% 물의 첨가.	평균적으로 보임.	평균보다 다소 김. 보유된 샘플.	평균.
파라세타몰	1.00	c) 추가로 5% 물의 첨가.	평균.	보다긴 펠렛. 보유된 샘플.	평균.
락토오즈	1.00				
Water	9.50 (100%)				

\* 크로스카멜로즈 나트륨

상기 결과는 프레드니솔론 소듐 메타설포벤조에이트 또는 메트로니다졸과 다른 활성 성분을 포함하는 펠렛을 만들 수 있을 뿐만 아니라, 파라세타몰 펠렛의 크기를 존재하는 물의 양을 조절함에 의해 조절할 수 있음을 보여준다. 실시예 6 및 7에서와 같이, 결과는 추가로 각각 물의 양의 증가, 생산된 펠렛의 평균 크기의 증가를 보여준다.

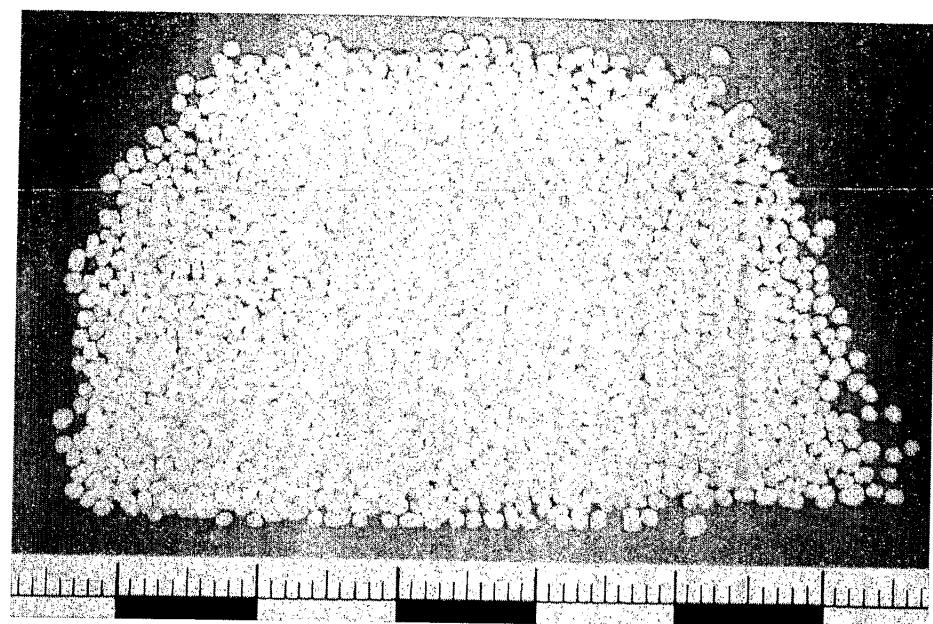
본 발명은 바람직한 구체예를 참조하여 상기 설명된 설명들에 제한되지 않고, 하기 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 범위 또는 취지를 벗어남이 없이 많은 수정과 변경을 할 수 있다.

### 도면

도면1



도면2



도면3

