



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년07월02일
(11) 등록번호 10-0905453
(24) 등록일자 2009년06월24일

(51) Int. Cl.

A61K 47/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-0018458

(22) 출원일자 2002년04월04일

심사청구일자 2007년04월04일

(65) 공개번호 10-2002-0079473

(43) 공개일자 2002년10월19일

(30) 우선권주장

60/282,443 2001년04월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US19854510128 A1

(73) 특허권자

룸 앤드 하스 캄파니

미국 19106-2399 펜실바니아, 필라델피아, 인디펜
덴스 몰 웨스트 100

(72) 발명자

휴거스런

미국, 펜실바니아19438,
할레이스빌, 올드스킵팩로드1740

벨라미사이몬앤드류

영국, 슈레이알에이치16디디, 레드힐, 어퍼브리쥬로
드20

한크리스티나

미국, 펜실바니아19436, 쥐네드, 데칼브파이크1312
피.오.박스211

(74) 대리인

이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 6 항

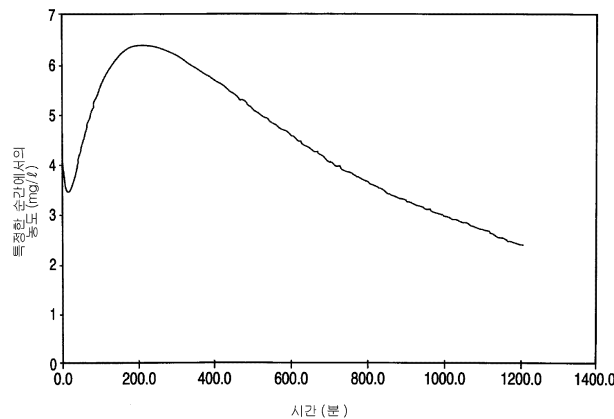
심사관 : 송건형

(54) 활성성분의 제어 용해

(57) 요약

수지/레지네이트 배합을 포함하는 제형(dosage form)이 개시된다. 상기 제형은 활성성분의 방출 속도 프로파일을 최적화하는 것이다.

대표도



특허청구의 범위

청구항 1

a. 이온화가능한 활성성분/이온교환수지 복합체; 및

b. 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지를 포함하는 제형(dosage form):

여기에서, 상기 복합체 내의 상기 이온교환수지는 중량당 이온교환용량이 0.1~8 meq/g인 술폰산 작용기를 갖는 스티렌 강 산성 양이온 교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~14 meq/g인 카르복시산 작용기를 갖는 아크릴 혹은 메타크릴 약산 양이온 교환수지 및 이들의 조합으로부터 선택되고;

상기 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지는 중량당 이온교환용량이 0.1~8 meq/g인 술폰산 작용기를 갖는 스티렌 강 산성 양이온 교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~14 meq/g인 카르복시산 작용기를 갖는 아크릴 혹은 메타크릴 약산 양이온 교환수지 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

청구항 2

a. 이온화가능한 활성성분/이온교환수지 복합체; 및

b. 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지를 포함하는 제형:

여기에서, 상기 복합체 내의 상기 이온교환수지는 중량당 이온교환용량이 0.1~6 meq/g인 4차 아민 작용기를 갖는 스티렌 강염기성 음이온교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~12 meq/g인 3차 아민 작용기를 갖는 아크릴 음이온교환수지 및 이들의 조합으로부터 선택되고;

상기 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지는 중량당 이온교환용량이 0.1~6 meq/g인 4차 아민 작용기를 갖는 스티렌 강염기성 음이온교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~12 meq/g인 3차 아민 작용기를 갖는 아크릴 음이온교환수지 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제형으로부터 활성성분이 방출되는 액체 매질로의 상기 활성성분의 방출속도 및 흡수속도는 레지네이트에 사용되는 이온교환수지의 교차결합도, 이온교환수지의 교차결합도, 레지네이트의 입자크기, 이온교환수지의 입자크기, 레지네이트에 사용되는 이온교환수지 작용기의 pK, 이온교환수지 작용기의 pK, 활성성분이 방출되는 액체 매질에 대한 활성성분의 용해도, 활성성분이 방출되는 액체 매질의 이온세기 및 pH, 활성성분의 pK, 활성성분의 분자량, 활성성분이 방출되는 액체 매질의 온도 및 투과막을 이용한 이온교환수지의 코팅, 투과막을 이용한 레지네이트의 코팅 혹은 이들의 결합으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 변수를 변화시킴으로써 조절되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 제형이 방출 및 흡수되어야 하는 위치에서 용해되는 불투과성 막으로 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지, 레지네이트, 또는 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지 및 레지네이트 양자 모두를 코팅함으로써 제형의 방출 및 흡수가 일어나는 위치가 조절될 수 있는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 이온화가능한 활성성분/이온교환수지 복합체가 파로제틴/중량당 이온교환용량이 0.1~14 meq/g인 카르복시산 작용기를 갖는 아크릴 혹은 메타크릴 약산 양이온 교환수지인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 이온화가능한 활성성분/이온교환수지 복합체가 디클로페낙/콜레스티라민인 것을 특징으로 하는 제형.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <8> 생물학적 활성성분을 조절하여(controlled), 연장하여(extended) 혹은 변형하여 방출시키는 개념은 잘 알려져 있으며, 활성 성분을 투여하는데 매우 이롭다. 예를들어, 약제학 분야에서, 약제 활성성분의 방출을 연장함으로써 상기 활성 성분의 혈액 플라스마 농도가 상기 활성성분의 독성으로 한정되는 상한과 상기 활성성분의 효과로 한정되는 하한사이에 머무르는 시간을 증대시킬 수 있다. 일정한 속도로 그리고 지연되어 방출되는 것이 특히 바람직하다. 더욱이, 수 처리 화학물질이 적용되는 경우, 부식을 제한하고, 처리목표로하지 않는 유기물에 대한 독성을 감소시키는 것과 같은 공정 요구사항에 의해 상한이 결정되고 효과에 의해 하한이 결정되는 비슷한 제한이 있으므로 방출을 조절함으로써 활성성분이 보다 효과적으로 사용될 수 있다. 나아가, 농업용 화학물질이 적용되는 경우, 환경오염 및 처리목표로하지 않는 유기물에 대한 독성으로 상한이 결정되고 효과로 하한이 결정되는 비슷한 제한으로 인하여 방출을 제어하는 것이 이롭다.
- <9> 많은 상업화된 배합물을 포함하는 활성성분의 방출 속도를 조절하는 여러가지 다른 방법이 이 기술분야에 알려져 있다. 약제분야에 사용되는 한 가지 방법은 약제 활성 성분을 이온 교환수지와 함께 복합물이 되도록하여 레지네이트(resinate)를 형성하는 것이다. 레지네이트는 이온 교환수지와 이온화가능한 활성성분으로 형성된 염이다. 양이온 교환 수지는 염기성 활성 성분과 함께 레지네이트를 형성한다. 음이온 교환수지는 산성 활성 성분과 함께 레지네이트를 형성한다. 레지네이트에서, 상기 활성성분과 레진은 이들이 이온화된 형태이다. 레지네이트가 생리학적 유체와 같은 유체에 노출되는 경우, 상기 활성성분은 이온 교환 메커니즘에 의해 레지네이트로부터 방출될 수 있다. 레지네이트에서 활성성분이 방출되는 속도는 이 기술분야에 잘 알려져 있는 몇몇 요소에 의존한다. 상기 요소로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 이온 교환수지의 교차결합도, 레지네이트의 입자크기, 수지 작용기의 pK, 방출되는 유체중 활성성분의 용해도, 방출되는 유체의 이온화 세기 및 pH, 활성성분의 pK, 활성성분의 분자량 및 온도를 포함한다. 또한, 수지를 투과성 막으로 코팅하여 방출 속도를 조절할 수 있다. 수지를 불투과성 막으로 코팅하는 것은 막이 용해되는 조건에 의존하는 방출되는 조건에 따라 변할 수 있다.
- <10> 상기한 사항을 변형하여, 레지네이트는 활성성분의 방출이 연장되도록 방출속도를 조절하도록 사용될 수 있다. 메커니즘의 특성으로 인하여, 레지네이트중 활성성분의 농도가 높은 경우, 레지네이트가 처음에는 빨리 방출되고, 그 후, 활성성분의 농도가 감소됨에 따라 방출속도가 서서히 느려진다. 이로 인하여, 이온 교환 레지네이트 기술분야에서 일정하게 방출하거나 혹은 방출을 지연시키는데 문제가 있다. 따라서, 활성성분을 운반하는 수단으로 이온 교환 레지네이트 기술을 적용하는데는 한계가 있다.
- <11> 이 기술분야에서는 이온교환수지를 사용하지 않고 방출속도를 일정하게 그리고 방출을 지연시키고자 한다. 삼투 펌프(D. G. Pope et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 74, pages 1108-1110. F Theeuwes et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 72, pages 253-258)는 삼투압을 이용하여 기기에서 일정한 속도로 활성물질을 방출(release)함으로써 상기 의도하는 바가 달성된다. 이 방법으로 또한 지연된 방출이 달성된다. 사용되는 다른 방법은 침식가능한 정제(US 4,525,345, C.Kim et al, European Journal of Pharmaceutical Sciences Volume 7, pages 237-242)이며, 여기서 정제의 침식(erosion) 속도가 활성물질의 방출속도 조절에 사용된다. 이 방법은 또한, 방출을 지연시키는데 사용될 수 있다. 세번째 방법은 팽윤가능한 중합체 매트릭스를 사용하는 것으로(G. Zao et al, Journal of Chinese Pharmaceutical Science, Volume 9, pages 104-107. U. Conte et al, S.T. P. Pharma Sci, Volume 4, pages 107-110), 여기서 팽윤 및 확산 속도로 방출속도가 조절된다. 그러나, 이 방법은 모든 활성 물질 혹은 적용에 적용가능한 것은 아니다.
- <12> 따라서, 활성성분의 방출속도를 조절하는 다른 방법이 요구된다. 본 출원인은 놀랍게도 일정한 방출속도 및 지연된 방출 프로파일로 활성성분을 운반하는 레지네이트/활성성분에 결합되지 않은(unloaded) 수지 조성물을 발견하였다.
- <13> 본 명세서에서 다음 용어는 다음의 의미를 갖는다:
- <14> 본 명세서에서 사용된 용어 "방출 속도 프로파일(release rate profile)"은 수지에 적재된 물질이 방출매질에서 용액으로 나타나는 속도를 의미한다. 이는 시간에 대한 함수로서 용액중 물질의 특정한 순간에서의 농도로 표현되거나 혹은 시간에 대한 함수로서 방출 매질에서 용액으로 나타날 수 있는 이용가능한 총 물질의 퍼센트

로 표현될 수 있다.

- <15> 본 명세서에서 사용된 용어 "방출 매질(release medium)"은 물질이 방출되는 액체 매질을 의미한다. 방출 매질의 예는 물, 모사 장액(simulated intestinal fluid), 모사 위액, 모사 타액 혹은 이들 액체의 생리학적 장액, 위액, 타액, 물 및 여러가지 버퍼 용액일 수 있다.
- <16> 본 명세서에서 사용된 용어 "이온 교환수지"는 이온 교환제로 작용할 수 있는 어떠한 불용성 중합체를 의미한다.
- <17> 본 명세서에서 사용된 용어 "방출"은 물질이 레지네이트에서 방출 매질로 운반됨을 의미한다. 수지 혹은 레지네이트에 적용되는 경우, 본 명세서에서 사용된 용어 "흡수(absorption)"는 방출의 반대, 즉, 물질이 매질에서 이온교환수지 혹은 레지네이트로 운반됨을 의미한다.
- <18> 본 명세서에서 사용된 용어 "수보유 용량"은 이온 교환수지가 중합체 상 및 어떠한 공극내에 보유할 수 있는 최대양의 물을 의미한다.(ASTM D2187: Standard Test Methods for Physical and Chemical Properties of Particulate Ion Exchange Resin. Test Method B: Water Retention Capacity)
- <19> 본 명세서에서 사용된 용어 "레지네이트(resinate)"는 활성성분과 이온 교환수지사이에 형성된 복합물(complex)을 의미한다. 이는 로딩된(loaded) 수지로도 또한 알려져 있다. 용어 "레지네이트"는 또한, 활성성분/이온 교환수지 복합물로 표현될 수 있다.
- <20> 나아가, 이온 교환수지는 이온 교환 용량으로 특정화된다. 이는 "이온 교환 용량"으로 표현된다. 양이온 교환수지에 대하여 사용된 용어는 "양이온 교환 용량"이며 음이온 교환수지에 대하여 사용된 용어는 "음이온 교환 용량"이다. 이온 교환 용량은 교환될 수 있는 이온의 수 당량으로 측정되며 중합체 질량(이하, "중량당 이온교환 용량(Weight Capacity)"로 약칭한다.) 혹은 그 부피(이하, "체적당 이온교환용량(Volume Capacity)"로 약칭한다.)로 표현될 수 있다. 중량당 이온교환용량에 대하여 주로 사용되는 단위는 "건조 중합체 1그램당 교환용량의 밀리당량(milliequivalents of exchange capacity per gram of dry polymer)"이다. 이는 일반적으로 "meq/g"로 약칭된다.
- <21> 이온 교환 수지는 다른 형태로 제조된다. 이들 형태는 크기가 0.0001mm~2mm범위인 구형 및 비-구형 입자를 포함할 수 있다. 비-구형 입자는 주로 구형입자를 분쇄하여 제조된다. 이 방법으로 제조된 생성물은 전형적으로 0.0001mm~2mm범위의 입자크기를 갖는다. 상기 구형 입자는 이 기술분야에 '호울 비드(Whole Bead)'로 알려져 있다. 상기 비-구형 입자는 이 기술분야에 '분말(Powders)'로 알려져 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

- <22> 본 발명은 용액으로 방출되는 활성성분의 속도를 제어하기 위해 이온 교환 중합체를 사용하는 바에 관한 것이다. 특히, 본 발명은
- <23> a. 활성성분/이온 교환수지 복합물(여기서, 상기 활성성분은 이온화가능하다.); 및
- <24> b. 활성성분에 결합되지 않은 이온 교환 수지;
- <25> 를 포함하는 제형(dosage form)에 관한 것이다.

발명의 구성 및 작용

- <26> 본 발명은
- <27> a. 활성성분/이온 교환수지 복합물(여기서, 상기 활성성분은 이온화가능하다.); 및
- <28> b. 활성성분에 결합되지 않은 이온 교환 수지;
- <29> 를 포함하는 제형(dosage form)에 관한 것이다.
- <30> 본 발명에서 활성성분에 결합되지 않은 수지(unloaded resin)(b)는 활성성분의 레지네이트(a)와 동시에 투입된다. 상기 활성성분에 결합되지 않은 수지와 레지네이트의 배합은 레지네이트를 단독으로 투입하는 경우의 프로파일과는 다른 방출 속도 프로파일을 나타낸다. 예를 들어, 조성을 적절하게 조절함으로써, 방출 속도를 수시간에 걸쳐서 대략 일정하게 조절할 수 있거나 혹은 레지네이트를 단독으로 사용하는 경우에 비하여, 최대 방출 속

도에 도달하는 시간을 현저하게 지연시킬 수 있다.

- <31> 본 발명의 실시예에 유용한 이온 교환 수지로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 음이온 교환수지 및 양이온 교환수지를 포함한다. 바람직하게, 상기 수지는 약제로 적용되는 경우, 사람 및 동물이 섭취하기에 적합한 것이어야 한다.
- <32> 바람직한 음이온 교환수지로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 중량당 이온교환용량이 0.1~15 meq/g인 4차 아민 작용기를 갖는 스티렌 강염기성 음이온교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~8.5 meq/g인 1차, 2차 혹은 3차 아민 작용기를 갖는 스티렌 약염기성 음이온교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~12 meq/g인 4차 아민 작용기를 갖는 아크릴 혹은 메타크릴 강염기성 음이온교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~12 meq/g인 1차, 2차 혹은 3차 아민 작용기를 갖는 아크릴 혹은 메타크릴 약염기성 음이온교환수지 및 중량당 이온교환용량이 0.1~24 meq/g인 1차, 2차 혹은 3차 아민 작용기를 갖는 알릴 및 비닐 약염기성 음이온교환수지를 포함한다.
- <33> 보다 바람직한 음이온 교환수지로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 중량당 이온교환용량이 0.1~6 meq/g인 4차 아민 작용기를 갖는 스티렌 강염기성 음이온교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~8.5 meq/g인 3차 아민 작용기를 갖는 스티렌 약염기성 음이온교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~8 meq/g인 4차 아민 작용기를 갖는 아크릴 혹은 메타크릴 강염기성 음이온교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~12meq/g인 3차 아민 작용기를 갖는 아크릴 혹은 메타크릴 약염기성 음이온교환수지 및 중량당 이온교환용량이 0.1~24meq/g인 1차, 2차 혹은 3차 아민 작용기를 갖는 알릴 및 비닐 약염기성 음이온교환수지를 포함한다.
- <34> 보다 바람직한 음이온 교환 수지로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 중량당 이온교환용량이 0.1~6 meq/g인 4차 아민 작용기를 갖는 스티렌 강염기성 음이온교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~12 meq/g인 3차 아민 작용기를 갖는 아크릴 음이온교환수지를 포함한다. 중량당 이온교환용량이 4.0~4.5 meq/g인 4차 아민 작용기를 갖는 스티렌 강염기성 음이온교환수지는 콜레스티라민(cholestyramine) 수지로 또한 알려져 있다.
- <35> 바람직한 양이온 교환수지로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 중량당 이온교환용량이 0.1~8 meq/g인 술폰산 혹은 인산 작용기를 갖는 스티렌 강산 양이온교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~8.5 meq/g인 카르복시산 혹은 페놀산 작용기를 갖는 스티렌 약산 양이온교환수지 및 중량당 이온교환용량이 0.1~14 meq/g인 카르복시산 혹은 페놀산 작용기를 갖는 아크릴 혹은 메타크릴 약산 양이온교환수지를 포함한다.
- <36> 보다 바람직한 양이온 교환수지로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 중량당 이온교환용량이 0.1~8 meq/g인 술폰산 작용기를 갖는 스티렌 강산 양이온교환수지, 중량당 이온교환용량이 0.1~8.5 meq/g인 페놀산 작용기를 갖는 스티렌 약산 양이온교환수지 및 중량당 이온교환용량이 0.1~14meq/g인 카르복시산 혹은 페놀산 작용기를 갖는 아크릴 혹은 메타크릴 약산 양이온교환수지를 포함한다.
- <37> 가장 바람직한 양이온 교환수지로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 중량당 이온교환용량이 0.1~8 meq/g인 술폰산 작용기를 갖는 스티렌 강산 양이온교환수지 및 중량당 이온교환용량이 0.1~14 meq/g인 카르복시산 작용기를 갖는 아크릴 혹은 메타크릴 약산 양이온교환수지를 포함한다.
- <38> 본 발명에 유용한 이온 교환 수지는 0%~ 상기 수지의 수보용량에 해당하는 수분함량을 갖는다.
- <39> 본 발명에 유용한 이온 교환 수지는 분말 혹은 호일 비드형태이다.
- <40> 본 발명의 실시예에 유용한 강산 및 약산 양이온교환수지는 산형태 혹은 염형태 혹은 부분 염형태이다.
- <41> 본 발명에 유용한 강 염기성 음이온교환수지는 염형태이다.
- <42> 본 발명에 유용한 약 염기성 음이온교환수지는 유리-염기 형태, 염 형태 혹은 부분 염 형태이다.
- <43> 본 발명에 유용한 활성성분에 결합되지 않은 수지(unloaded resin) 대 레지네이트의 비율은 원하는 방출 속도 프로파일에 따라 결정된다. 활성성분에 결합되지 않은 수지 대 레지네이트의 전형적인 비율은 0.01~99이다. 바람직한 비율은 0.1~10이다. 가장 바람직한 비율은 0.2~5이다.
- <44> 본 발명에 유용한 수지 및 레지네이트의 입자크기는 원하는 방출속도 프로파일에 따라 결정된다. 전형적인 입자크기는 0.00001mm~2mm이다. 바람직한 크기는 0.001mm~1mm이다. 가장 바람직한 크기는 0.001mm~1.0mm이다.
- <45> 본 발명에 유용한 투과성(permeable) 코팅은 이 기술분야에 잘 알려져 있으며, Eudragit® RL100 및 Eudragit® RS100(Rohm-Pharma Darmstadt, Germany)를 포함한다.

- <46> 본 발명에 유용한 불투과성(non-permeable) 코팅은 이 기술분야에 잘 알려져 있으며, Aquacoat[®]CPD(FMC Corporation, Philadelphia, PA, USA), Eudragit[®]E100, Eudragit[®]L100, Eudragit[®]S100(Rohm-Pharma Darmstadt, Germany), Kollicoat[®]MA30DP(BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany)를 포함한다.
- <47> 본 발명에 유용한 활성성분으로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 약제 활성성분, 비타민, 향미, 방향, 분산제, 부식 방지제, 킬레이트제, 살생물제 및 스케일 방지제와 같은 수처리 화학물질 및 살충제, 제초제, 비료 및 영양제를 포함하는 농경 화학물질을 포함하여, 이들은 산 혹은 염기로 이온화가능한 기를 갖는다.
- <48> 본 발명에 유용한 약제 활성 성분은 산 혹은 염기로 이온화가능한 기를 포함하는 것들이다. 상기 약제 활성 성분은 이로써 한정하는 것은 아니지만, 인도메사신(indomethacin), 살리실산, 이부프로펜(ibuprofen), 숀린닥(sulindac), 디클로페낙(diclofenac), 피로시캄(piroxicam), 나프로젠(naproxen), 티몰롤(timolol), 피롤카르핀(pilocarpine), 아세틸콜린(acetylcholine), 디부케인(dibucaine), 토라진(thorazine), 프로마진(promazine), 클로르프로마진(chlorpromazine), 아세프로마진(acepromazine), 아미노프로마진(aminopromazine), 페라진(perazine), 프로클로르페라진(prochlorperazine), 트리플루오로페라진(trifluoroperazine), 티오프로페라진(thiopropazine), 레세르핀(reserpine), 데세르핀(deserpine), 클로르프로티젠(chlorprothixene), 티오티젠(tiotixene), 할로페리돌(haloperidol), 모페론(moperone), 트리플루오로페리돌(trifluoroperidol), 티미페론(timiperone), 드로페리돌(droperidol), 피모자이드(pimozide), 숀피라이드(sulpiride), 티아프라이드(tiapride), 히드록시진(hydroxyzine), 클로르디아제폭사이드(chlordiazepoxide), 디아제팜(diazepam), 프로판놀올(propanodol), 메토프롤올(metoprolol), 핀돌올(pindolol), 이미프라민(imipramine), 아미트리프틸린(amitriptyline), 미안세린(mianserine), 펜넬진(phenelzine), 이프로니아지드(iproniazid), 암페타민(amphetamines), 텍삼페타민(dexamphetamines), 펜프로포렉스(fenproporex), 펜테르민(phentermine), 암페프란몬(amfepranmone), 페몰린(pemoline), 클로펜시클란(clofenciclan), 사이프로데네이트(cyprodenate), 아미노렉스(aminorex), 마진돌(mazindol), 프로가비드(progabide), 코데르코틴(codergocline), 디하이드로에르고크리스틴(dihydroergocristine), 빈카몬(vincamone), 시티콜린(citicoline), 피소스티그마인(phsostigmine), 피리티놀(pyritinol), 메클로페노제이트(meclofenoxate), 란소프라졸(lansoprazole), 니페디핀(nifedipine), 리스페리돈(risperidone), 클레리트로마이신(clarithromycin), 시사프라이드(cisapride), 넬피네비르(nelfinavir), 미다졸람(midazolam), 로라제팜 lorazepam), 니코틴(nicotine), 프로작(prozac), 에리트로마이신(erythromycin), 사이프로플로자신(ciprofloxacin), 퀴나프릴(quinapril), 이소트레티노인(isotretinoin), 발시클로비르(valcyclovir), 아시클로비르(acyclovir), 델라비르딘(delavirdin), 팜시클로비르(famciclovir), 라미부딘(lamivudine), 잘시테빈(zalcitabine), 오스텔타미비르(osteltamivir), 아바카비르(abacavir), 프릴로섹(prilosec)을 포함한다.
- <49> 본 발명에 유용한 비타민으로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, A, C, E 및 K를 포함한다.
- <50> 본 발명에 유용한 향미 및 방향제로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 바닐린, 메틸 살리실레이트, 티몰, 에틸 바닐린, 아세숄팜(acesulfame) 및 사카린을 포함한다.
- <51> 본 발명에 유용한 수 처리 및 세제 첨가제 화합물로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 분산제 및 스케일 방지제로 사용되는 아크릴산 혹은 메타크릴산의 중합체 및 아크릴산 혹은 메타크릴산과 아크릴아미도메틸 프로판 숀산, 에틸 아크릴레이트, 아크릴아미드 및 아크릴아미드의 알킬 유도체, 알릴 히드록시프로필에테르 숀산 및 그 염과 같은 다른 중합가능한 단량체와의 공중합체, 스케일 방지제 혹은 부식 방지제로 사용되는 1-히드록시에틸렌-1,1-디포스포산, 아미노트리스(포스포산), 포스포노부탄 트리카르복시산 및 히드록시포스포노아세트산과 같은 포스포네이트 화합물, 킬레이트제로 사용되는, 아미노트리스(아세트산) 및 에틸렌 디아민 테트라아세트산, 살생물제로 사용되는 알킬디메틸벤질암모늄 클로라이드와 같은 4차 질소화합물을 포함한다.
- <52> 본 발명에 유용한 농경 화합물로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 페르밤(ferbam), 포세틸-알루미늄(fosetyl-aluminum), 글루포시네이트(glufosinate), 글리포세이트(glyphosate), (2,4-디클로로페녹시)아세트산, 4-클로로-2-메틸페녹시부티르산, 4-클로로-2-메틸페녹시아세트산과 같은 카르복시기를 함유하는 살충제, 디페닐에테르 및 디티오카바메이트와 같은 제초제 및 아미노기를 함유하는 살충제를 포함한다.
- <53> 조성물의 활성 성분 물질은 이로써 효과를 명확하게 나타내기에 충분한 어떠한 양으로 존재할 수 있다. 바람직하게, 본 발명의 레지네이트에 대한 활성성분 적재는 수지의 이온 교환용량의 1-100%, 보다 바람직하게는 수지의 이온 교환용량의 5-95%, 가장 바람직하게는 수지의 이온 교환용량의 10-90%이다.

- <54> 본 발명을 실시하기에 바람직한 온도 범위는 10~150℃, 보다 바람직하게는 0~100℃, 보다 더 바람직하게는 5~60℃, 가장 바람직하게는 5~50℃이다.
- <55> 이론에 한정되는 것은 아니나, 출원인들은 방출/흡수/재-방출 과정이 일어나는 것을 제시한다. 예를들어, 본 발명이 약제분야에 사용되는 경우, 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지(b)와 레지네이트(a)의 혼합물은 장액과 같은 방출 매질에 노출되고, 활성성분은 레지네이트(a)에서 방출되기 시작한다. 시스템은 평형에 도달되려고 함으로 이 방출되는 활성성분의 일부는 이온교환수지(b)에 흡수된다. 따라서, 이온교환수지(b)에 흡수된 활성성분은 이 단계에서 인체에 흡수되지 않는다. 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지(b)에 흡수되지 않은 방출된 부분은 질량작용 법칙에 따라 인체에 흡수되고 이로 인하여 레지네이트(a)에서 활성성분이 더욱 방출되며, 그 후, 이들 중 일부는 이 때 부분적으로 활성성분에 결합되어 있는 이온교환수지(b)에 흡수된다. 이 과정은 이온교환수지(b) 상의 활성성분의 양이 용액 중 활성성분의 양과 평형을 이룰 때까지 계속된다. 이 지점 후에, 인체에 흡수되어 활성성분의 농도가 더욱 감소 됨에 따라 이온교환수지(b) 상에 미리 흡수되어 있던 활성성분이 방출되기 시작한다.
- <56> 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지(b)는 용액 중에 다량의 활성성분이 상기 수지에 의해 흡수되는 사용조건이 되도록 선택되어야 한다. 이 기술분야에서 현재 이와 같은 요구를 충족하는 활성성분에 결합되지 않은 수지/활성성분 배합의 종류를 미리 예측할 수는 없다. 적합한 수지/활성성분 배합은 이 기술분야의 기술자에게 알려져 있는 방법으로 결정될 수 있다. 예를들어, 본 명세서에서 기술한 바와 같이 단순한 분광 측정 분석으로 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지에 의한 방출 매질에서 활성성분 용액의 흡수(uptake)로부터 측정할 수 있다. 분광 측정 데이터는 적합한 수지/활성성분 배합을 선택하는데 사용될 수 있다.
- <57> 삭제
- <58> 상기 레지네이트(a)는 안정한 레지네이트를 형성하는 활성성분과 이온 교환수지의 어떠한 배합일 수 있으며, 방출 유체에 노출되는 경우, 상기 활성성분을 방출한다. 이 기술분야에서 현재 유용한 레지네이트를 형성하기 위해 필요로하는 수지/활성성분 배합의 종류를 미리 예측할 수는 없다. 그러나, 이는 이 기술분야의 기술자에게 알려져 있는 방법으로 결정될 수 있다. 예를들어, 레지네이트를 제조하고 본 명세서에 기술한 단순한 분광 측정 흡수분석으로 적합한 방출 매질에서 활성성분의 방출을 시험할 수 있다.
- <59> 삭제
- <60> 혼합물의 최종 배합은 저장도중 혹은 사용되기 전에 활성성분이 레지네이트에서 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지로 운반되지 않는 한 이 기술분야에 알려져 있는 어떠한 많은 변형일 수 있다. 이로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 정제, 분말, 알약, 시럽, 단단한 캡슐 및 소프트한 캡슐을 포함한다.
- <61> 활성성분에 결합되지 않은 수지(b)와 레지네이트(a)는 배합시 혼합될 필요는 없다. 사용하기 전에 수지와 레지네이트가 혼합되는 경우, 고형 혼합물을 제조하는 어떠한 알려져 있는 방법이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 이는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, 1980, Chapter 88을 참조할 수 있다.
- <62> 본 발명은 단지 하나의 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지와 단지 하나의 레지네이트를 사용하는 것으로 한정하는 것은 아니며, 여러 가지 레지네이트 및/또는 여러 가지 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지가 또한 원하는 방출 속도 프로파일을 형성하도록 사용될 수 있다.
- <63> 레지네이트 제조에 사용된 이온교환수지가 활성성분에 결합되지 않은 이온교환수지에 사용된 것과 동일한 타입일 필요는 없다.
- <64> 레지네이트로부터 활성성분의 방출 속도 혹은 활성성분이 결합되지 않은 수지에 흡수되는 속도는 이 기술분야에 잘 알려져 있는 여러가지 요소에 의존한다. 이로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 이온 교환 수지의 교차결합도, 레지네이트의 입자크기, 수지 작용기의 pK, 유체에 대한 활성성분의 용해도, 유체의 이온 세기 및 pH, 활성성분의 pK, 활성성분의 분자량 및 온도를 포함한다.
- <65> 활성성분에 결합되지 않은 수지 혹은 레지네이트를 투과성 막(permeable membrane)으로 코팅하여 또한 방출 혹은 흡수 속도를 변화시킬 수 있다. 활성성분에 결합되지 않은 수지 혹은 레지네이트를 불투과성 막(non-permeable membrane)으로 코팅하여 막이 용해되는 조건에 따라 발생하는 방출 및 흡수되는 조건을 변화시킬 수

있다. 코팅을 선택 및 사용하는 방법은 이 기술분야에 잘 알려져 있다. 이는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, 1980, Chapter 91에 기술되어 있다.

<66> 레지네이트에서 방출되는 속도, 활성성분에 결합되지 않은 수지에 의한 흡수 속도 및 후속적인 재-방출속도를 제어하는 변수를 조절함으로써, 방출 속도 커브의 모양을 조절할 수 있다. 예를들어, 프로파일 곡률이 조금 감소함으로써 소량이 흡수/방출된다. 흡수/방출 양 증가는 프로파일이 연장된 기간동안 거의 직선이 되도록 한다. 선형 프로파일은 매우 바람직한 프로파일인 일정한 방출 속도에 해당한다.

<67> 이하, 실시예를 통하여 본 발명에 대하여 상세히 설명한다. 하기 실시예로 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

<68> 실시예 1- 분광흡수 시험법

<69> 약제가 수지에 흡수되는 것이 중요하다. 다음 시험방법은 수지에 의한 약제의 흡수를 측정하는데 유용하다. 본 시험 방법을 예시함에 있어서, 인도메사신과 콜레스티라민을 사용하였다. Millipore Corporation에서 이용가능한 50ml 연속 교반된 여과셀, Amicon 교반된 한외여과 셀 모델 8050에 유체를 셀(cell)에 3-10ml/min.범위의 속도로 공급하기 위한 연동 펌프를 장착하였다. 셀로부터의 여과액을 1cm 길이의 홀러서 통과할 수 있는 석영 uv 셀에 통과시켰다. uv셀은 Spectronic Instruments에서 이용가능한 적합한 uv 분광측정기, Genesys 2, UV 분광측정기에 위치시켰다. 유체가 여과셀과 uv셀을 통해 연속적으로 순환되도록 uv셀로부터의 유출물은 펌프로 되돌아가도록 공급되었다. 여과 셀에는 수지 입자를 보유할 수 있도록 3미크론 필터를 장착하였다.

<70> 모사 장액으로 후술한 바와 같이 제조된 인도메사신 98mg/ℓ 용액 55ml를 여과 셀에 장입하고 펌프와 교반기를 작동하였다. 유속은 약 6ml/min이었다. 일정한 베이스라인(baseline)이 얻어질때까지 흡수도(absorbance readings)를 318nm 파장에서 uv 분광측정기를 사용하여 측정하였다.

<71> 그 후, <75 미크론 입자를 제거하기 위해 스크린된 콜레스티라민 USP 43 mg을 셀에 첨가하였다. 그 후, 흡수도를 종종 일정한 간격으로 취하여 인도메사신의 흡수를 관찰하였다. 흡수도를 이용하여 적합하게 측정된 보정 커브로부터 인도메사신 농도를 계산하였다. 시험결과를 도 1에 흡수된 인도메사신 %로 나타내었다. 본 실시예는 적재되지 않은 이온 교환수지가 모사 장액으로 부터 인도메사신 활성성분을 흡수함을 나타내는 것이다.

<72> 실시예 2 - 인도메사신/콜레스티라민 레지네이트의 제조

<73> 콜레스티라민 USP 2.01g을 6% 소듐 비카보네이트 용액 1000ml에 첨가하고 슬러리를 1시간동안 혼합하였다. 슬러리를 3미크론 필터를 통해 여과하고 수지를 탈이온수 150ml로 2회 세척하였다. 습윤 케익을 50% 수성 에탄올 100ml에 용해된 인도메사신 1.00g 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반한 후, 3미크론 필터를 사용하여 여과하였다. 습윤 케익을 탈이온수 100ml로 일회 세척하였다. 인도메사신 용액 여과액과 물 세척물을 합하고 320nm파장에서의 흡수로 부터 인도메사신 농도를 측정하였다. 인도메사신 적재는 습윤 레지네이트의 0.128g/g인 것으로 계산되었다. 콜레스티라민 USP는 중량 용량이 4.0~4.5meq/g인 4차 아민 작용기를 갖는 스티렌 강염기성 음이온 교환수지이다.

<74> 실시예 3 - 디클로페낙/콜레스티라민 레지네이트의 제조

<75> 75 미크론 입자를 제거하기 위해 스크린된 콜레스티라민 USP 0.92g을 200ml 스크류-덱개 유리 용기에서 탈이온수 74.8g에 첨가하였다. 그 후, 디클로페낙 소듐 1.00g을 첨가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 그 후, 혼합물을 여과하고 고형물을 물 약 30ml로 세척하였다. 합한 여과액의 양은 110ml였다. 고형물(레지네이트)의 중량은 2.31g이었다. 여과액을 희석하고 디클로페낙 농도를 276nm 파장에서의 흡수로 측정하였다. 디클로페낙 소듐으로 나타내어지는 여과액의 농도는 311mg/ℓ였다. 이 데이터를 기준으로, 상기 레지네이트에 대한 디클로페낙 소듐의 적재는 습윤 레지네이트 0.418g/g인 것으로 계산되었다.

<76> 실시예 4- 디클로페낙/콜레스티라민 레지네이트에 대한 방출시험

<77> 순환시스템으로 가동되지 않은 것을 제외하고 사용된 장치는 실시예 1에 기술한 것과 동일한 것이었다. 그 대신, 모사 장액은 6.4ml/min.의 유속으로 펌프에 공급되었으며 uv 셀로 부터의 유출물은 폐기되었다. 실시예 3에서 제조된 습윤 레지네이트 122.8mg을 여과 셀에 첨가하였다. uv 분광측정기를 276nm에서 가동하였으며, 디클

로페낙 소듐의 농도는 적합하게 측정된 보정 곡선을 사용하여 계산하였다. 본 실시예의 결과를 도 2에 방출된 디클로페낙 소듐 %로 그리고 도 3에 유출물에서 특정한 순간에서의 농도로 나타내었다. 본 실시예는 현재 이 기술분야에서 전형적인 약제 레지네이트의 방출 속도 프로파일의 곡선 특성을 예시하는 것이다.

<78> **실시예 5 - 활성성분에 결합되지 않은 콜레스티라민 수지와 혼합된 디클로페낙/콜레스티라민 레지네이트에 대한 방출시험**

<79> 실시예 3에서 제조한 습윤 레지네이트 127.0mg과 >37 미크론의 입자를 제거하기 위해 스크린한 활성성분에 결합되지 않은 콜레스티라민 USP 272.0mg의 배합을 여과셀에 첨가한 것을 제외하고는 실시예 4와 같이 시험을 반복하였다. 모사 장액의 유속은 6.0ml/min였다. 본 실시예의 결과를 방출된 디클로페낙 소듐%로 도 4에 나타내었다. 본 실시예는 본 발명의 방법으로 대략 일정한 방출 속도가 달성됨을 나타내는 것이다.

<80> **실시예 6 - 활성성분에 결합되지 않은 콜레스티라민 수지와 혼합된 디클로페낙/콜레스티라민 레지네이트 방출 시험**

<81> 실시예 3에서 제조한 습윤 레지네이트 126.6mg과 >37 미크론의 입자를 제거하기 위해 스크린한 활성성분에 결합되지 않은 콜레스티라민 USP 152.4mg의 배합을 여과셀에 첨가한 것을 제외하고는 실시예 4에 기술한 시험을 반복하였다. 모사 장액의 유속은 6.0ml/min였다. 본 실시예의 결과를 유출물중 특정한 순간에서 디클로페낙 소듐의 농도로 도 5에 나타내었다. 본 실시예는 최대 농도 커브를 약 200분간 지연시키는 본 발명의 성능을 실증하는 것이다. 단지 레지네이트만을 사용하는 경우(실시예 2, 도 3), 대략 약 10분경에서 최대가 된다.

<82> **실시예 7- 인도메사신/콜레스티라민 레지네이트의 방출시험**

<83> 실시예 2(약물 로딩(loading) 0.176g/g 습윤 레지네이트)와 같은 방법으로 제조된 습윤 레지네이트 90.6mg을 여과 셀에 첨가한 것을 제외하고는 실시예 4의 시험을 반복하였다. 모사 장액의 유속은 6.3ml/min였다. 본 실시예의 결과를 방출된 인도메사신 %로 도 6에 나타내었다. 본 실시예는 현재 이 기술분야에서 전형적인 약제 레지네이트로부터의 방출 속도 프로파일 커브 특성을 나타내는 것이다.

<84> **실시예 8 - 활성성분에 결합되지 않은 콜레스티라민 수지와 혼합된 인도메사신/콜레스티라민 레지네이트에 대한 방출시험**

<85> 실시예 2에서 제조한 습윤 레지네이트 117.8mg과 활성성분에 결합되지 않은 콜레스티라민 USP 86.7mg의 배합을 여과셀에 첨가한 것을 제외하고는 실시예 4의 시험을 반복하였다. 본 시험에서 사용한 유체는 후술하는 바와 같이 제조된 포스페이트 버퍼이다. 유속은 6.4ml/min로 하였다. 본 실시예의 결과를 방출된 인도메사신 %로 도 7에 나타내었다. 본 실시예는 방출속도가 수시간에 걸쳐 점진적으로 증가하는 프로파일을 형성하는 본 발명의 특성을 실증하는 것이다.

<86> **모사 장액의 제조:** 탈이온수에 용해된 포타슘 디하이드로전 포스페이트 6.8g/ℓ 용액을 제조하고 0.2mol/ℓ 소듐 히드록사이드 용액을 충분히 첨가하여 pH 7.5이 되도록 하였다.

<87> **포스페이트 버퍼 용액의 제조:** 포스페이트 버퍼 pH 7.2를 US Pharmacopeia 24, pages 2231-2에 기술된 방법으로 제조하였다. 그 후, 이 용액 1부피부를 탈이온수 4부피부로 희석하였다.

발명의 효과

<88> 본 발명의 제형은 활성성분의 방출 속도 프로파일을 최적화하는 것이다.

도면의 간단한 설명

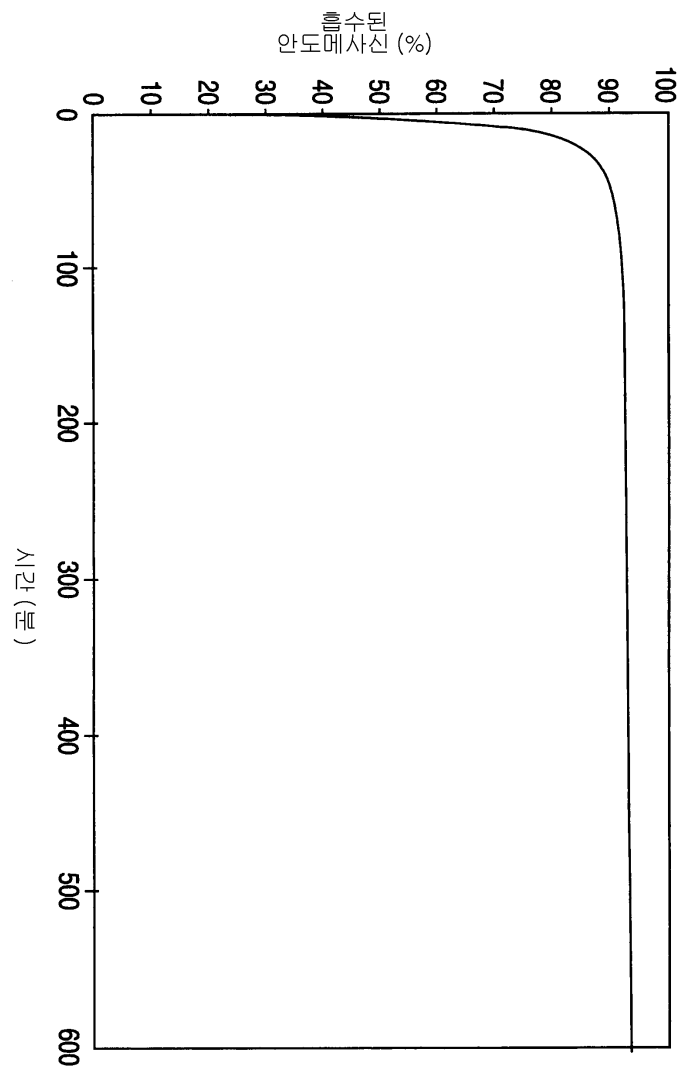
- <1> 도 1은 실시예 1의 결과에 근거한 콜레스티라민에 의한 인도메사신의 흡수를 나타내는 그래프이며,
- <2> 도 2는 실시예 4의 결과에 근거한 레지네이트로부터 디클로페낙의 방출을 나타내는 그래프이며,
- <3> 도 3은 실시예 4의 결과에 근거한 레지네이트에서 디클로페낙의 방출을 나타내는 그래프이며,
- <4> 도 4는 실시예 5의 결과에 근거한 레지네이트와 디클로페낙에 결합되지 않은 콜레스티라민 배합으로부터 디클로

폐낙의 방출을 나타내는 그래프이며,

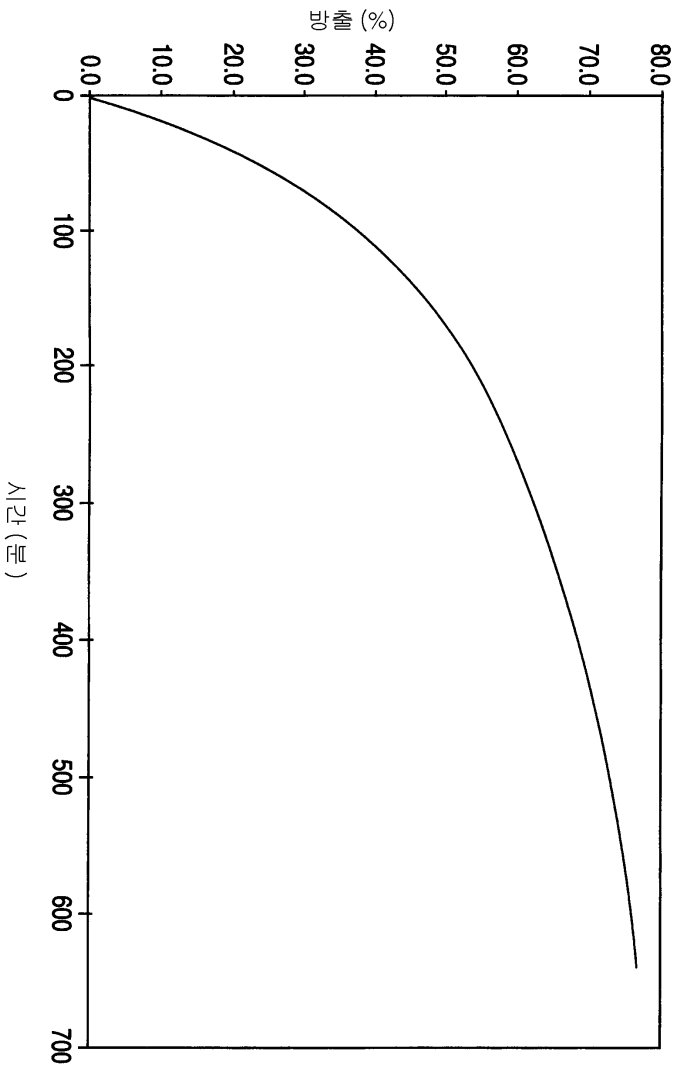
- <5> 도 5는 실시예 6의 결과에 근거한 레지네이트와 디클로페낙에 결합되지 않은 콜레스티라민 배합으로부터 디클로페낙의 방출을 나타내는 그래프이며,
- <6> 도 6은 실시예 7의 결과에 근거한 레지네이트로부터 인도메사신의 방출을 나타내는 그래프이며,
- <7> 도 7은 실시예 8의 결과에 근거한 레지네이트와 인도메사신에 결합되지 않은 콜레스티라민 배합으로부터 인도메사신의 방출을 나타내는 그래프이다.

도면

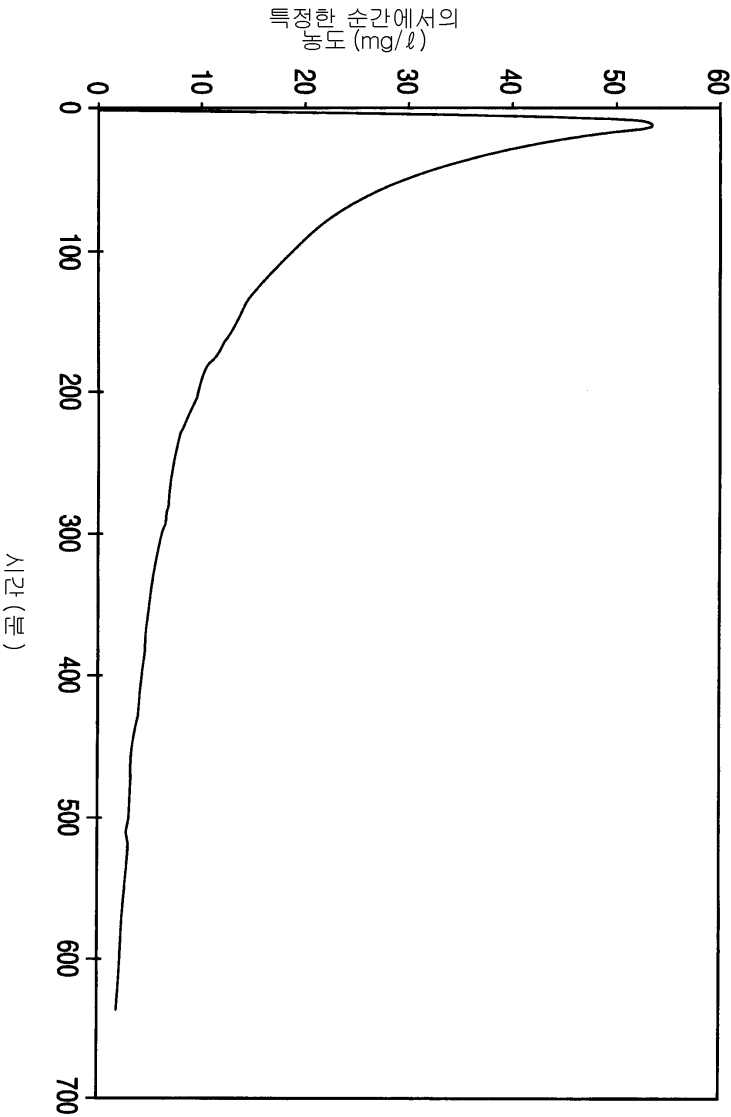
도면1



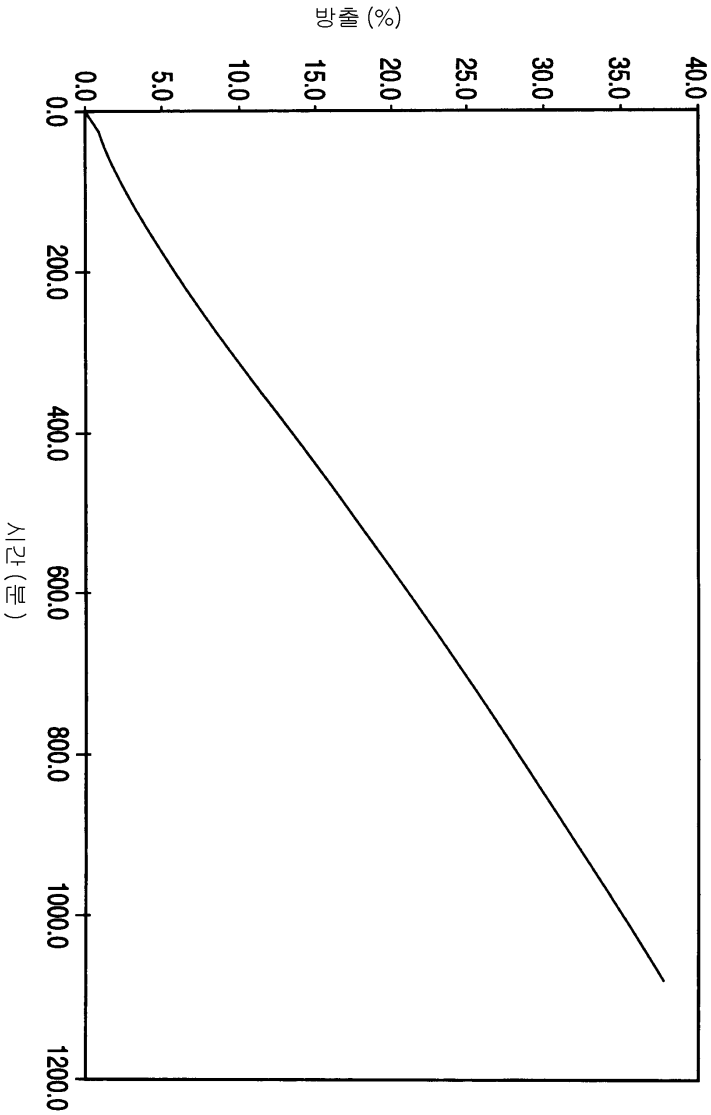
도면2



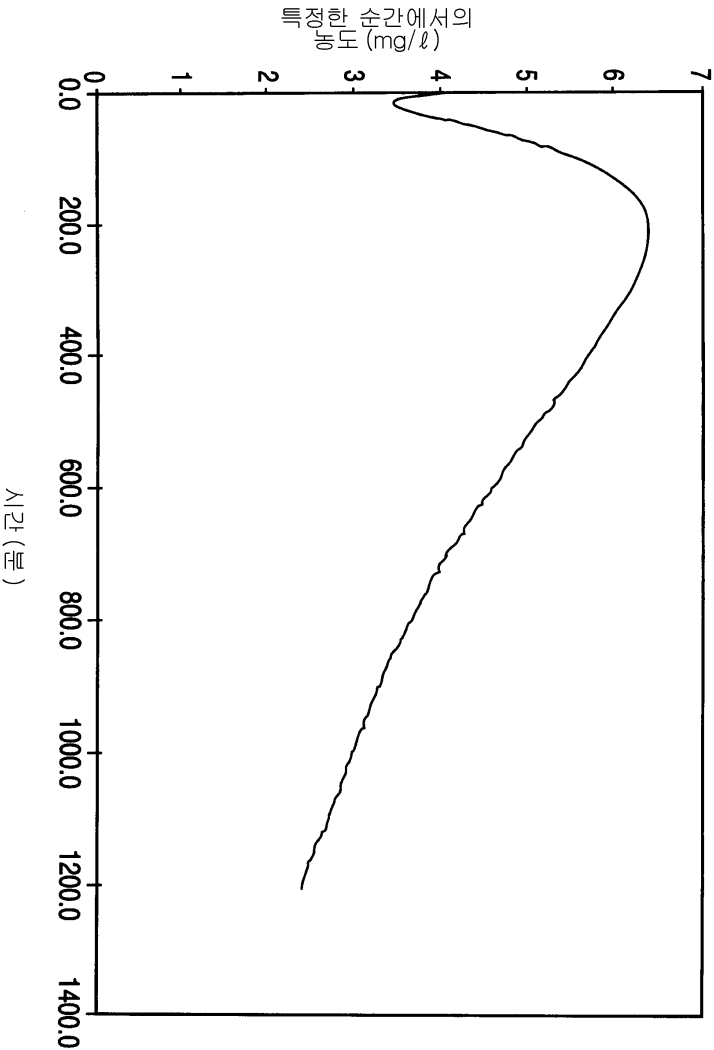
도면3



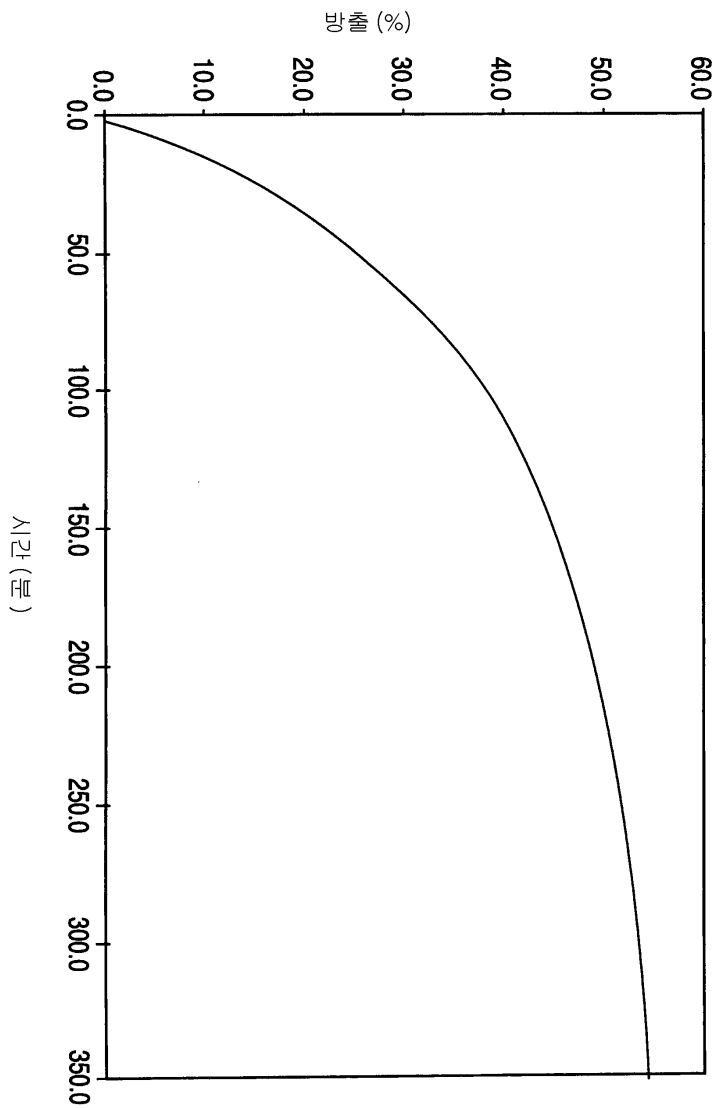
도면4



도면5



도면6



도면7

