(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/00

(11) 공개번호 특2000-0076329
(43) 공개일자 2000년12월26일

(21) 출원번호 10-1999-7008430
(22) 출원일자 1999년09월16일
번역문제출일자 1999년09월16일
(86) 국제출원번호 PCT/JP1998/01284 (87) 국제공개번호 WO 1998/42311
(86) 국제출원출원일자 1998년03월24일 (87) 국제공개일자 1998년10월01일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄

EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 핀랜드

OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고

국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 키르기즈 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 러시아 싱가포르 기네비쏘 인도네시아 유고슬라비아 시에라리온

(30) 우선권주장 97-71408 1997년03월25일 일본(JP)
(71) 출원인 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤
일본 오사까시 쥬오구 도쇼마찌 4-1-1
(72) 발명자 아끼야마요꼬
일본시가껭오미하찌만시다까가이쵸498-11-803
나가하라나오끼
일본효고껭이따미시고야이께1쵸메51-102
기따노메구미
일본오사카후사까이시우에노시바마찌4쵸15-11
나까오마사후미
일본나라껭이꼬마시오제쵸720-74
(74) 대리인 박해선, 조영원

심사청구 : 있음

(54) 위장 점막 부착성 약제 조성물

요약

긴 위십이지장 체류 시간을 가지며, 개선된 효능을 나타내는 조성물을 제공하기 위해, 활성 성분 및 물로써 점성이 될 수 있는 점성제를 팽창시키는 물질 (예, 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 등) 을 포함하는 위장 점막 부착성 조성물이 제공된다.

명세서

기술분야

헬리코박터 필로리 (Helicobacter pylori, 이하 때때로 H. Pylori 또는 HP 로 약함) 가 처음 동정된 1983년 이래 [Lancet, 1, 1273 (1983)], 이의 위염 및 위궤양과의 관련성이 주목을 받았다. 이는 HP 가 통상 건강한 사람의 위 점막 및 위 상피에서는 발견되지 않는 반면 [AMPIS, 96, 84 (1983)], 만성 위염 또는 위궤양 환자에게서는 매우 다량으로 검출되기 [Am. J. Gastroenterol., 32, 2283 (1987)] 때문이다.

위십이지장 궤양의 치료율은 H_2 블록제 및 프로톤 펌프 억제제 (PPI 라 약함) 의 발전과 함께 현상적으로 증가하였다. 그러나, 분별있는 상기 약물로써의 처리에 있어서도 여전히 치료저항성인 경우가 존재하여, 심각한 문제를 일으킨다. 상기 치료저항성 위궤양의 경우에 대한 보고 [Japanese Journal of Gastroenterology, 89, 571 (1992)] 에 따르면, HP 에 의해 생성된 암모니아로 인해 위장 점막의 양이 감소함을 발견하였다. 또한, 지속적인 HP 감염이 궤양의 치료를 지연시키거나 또는 궤양의 재발에 관련된다는 것이 보고되었다 [Lancet, 335, 1233 (1990); N. Engl. J. Med., 328, 308 (1993)].
지금까지, 항-헬리코박터 필로리 활성을 갖는 각종 약물이 위십이지장 궤양 환자에게 투여되었다. 예를 들면, 헬리코박터 필로리에 대한 항미생물제로서, 아목시실린, 메트로니다졸, 비스무트 니트레이트 및 테트라시클린이 단독으로 또는 조합으로 투여되었으나, 그 유효 투여량이 비교적 높으므로 (예, 1 일 3 회 아목시실린 750 ㎎ 또는 메트로니다졸 500 ㎎ 투여), 상기 제제는 설사, 복통 및 구역과 같은 부작용을 빈번히 일으킨다.

반면, 그 수명을 유지하기 위해, 헬리코박터 필로리는 스스로 작용하는 우레아제에 의해 요소를 암모니아로 분해시켜야 한다. 따라서, 히드록삼산 유도체 [the 15th Medical Chemistry Symposium, Synopsis of Lectures at the 4th Annual Meeting of Medical Chemistry Group, p167, P-41], 카시아 계피 추출물 [Synopsis of Lectures at the 117th Congress of Pharmaceutical Society of Japan [HI] 9-5, p81 (1997)] 및 플루로파미드 [Micro. Ecol. Health Dis., 4 (Suppl.) S145 (1991)] 과 같은 우레아제 억제제가 항-헬리코박터 필로리 활성을 가질 것으로 기대된다.

향상된 활성 성분 효능의 발현 및 감소된 부작용의 위험성을 위해, 예를 들면, 아목시실린을 위장 점막 부착성 조성물로 제제화하여 위장 내에서의 체류 시간을 연장시키고, 아목시실린을 제어된 속도로 방출하여, 결과적으로 활성 성분의 이용을 향상시키려는 시도가 있었다 (WO 94/00112). 헬리코박터 필로리의 제거율은 항-HP 물질을 위에 오래 머물도록 하여 박테리아의 활성 성분에 대한 노출을 연장시킴으로써 향상될 수 있음이 증명되었다 [Scand. J. Gastroenterol., 29, 16-42 (1994)].

조합 약물 운송계가 또한 구축되어 항미생물성 물질 및/또는 항궤양성 물질이 위장 점막 부착성 고체 조성물에 공급된다. 이 약물 운송계로써 항미생물성 물질의 효능 및 항궤양성 물질의 효능이 상승적으로 증가한다 (일본 특허 공개 공보 제 126189/1995 호).

본 발명은 기존 위장 점막 부착성 제제에 비해 점막 부착 활성이 보강되어, 결과적으로, 활성 성분의 개선된 효능을 갖는 약제 조성물, 특히 항-헬리코박터 필로리 조성물, 및 항-HP 효과, 부작용에 대한 낮은 위험성, 지속적인 효과, 및 안전성에서 매우 만족스럽고 바람직한, 위십이지장 궤양의 예방, 치료 또는 재발 방지를 위한 약제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

배경기술

상기 관점에서, 본 발명의 발명자들은 활성 성분 (예, 항-HP 물질) 을 함유하는 목적 위장 점막 부착성 조성물에 점성제를 팽창시키는 제제 (예, 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스) 를 혼입시킴으로써 활성 성분의 효과 (예, 항-HP 효과) 가 강화될 수 있으며, 상기 조성물은 바람직한 안전성 및 강화된 점막에 대한 부착성을 가짐을 발견하였다.

따라서, 본 발명은 하기를 나타낸다:

(1) 물로써 점성이 될 수 있는 점성제를 팽창시키는 물질을 포함하는 위장 점막 부착성 약제 조성물.

(2) (1) 에 있어서, 물질이 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스인 약제 조성물.

(3) (2) 에 있어서, 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질을 포함하는 매트릭스인 약제 조성물.

(4) (3) 에 있어서, 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스가 분산된 약제 조성물.

(5) (4) 에 있어서, 과립 형태인 약제 조성물.

(6) (1) 에 있어서, 항-헬리코박터 필로리(Helicobacter pylori) 제제인 약제 조성물.

(7) (1) 에 있어서, 항미생물 제제인 약제 조성물.

(8) (2) 에 있어서, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스의 히드록시프로폭시 함량이 약 7.0 내지 약 13.0 % 인 약제 조성물.

(9) (3) 에 있어서, 지질이 수소첨가 카스터(castor) 오일인 약제 조성물.

(10) (3) 에 있어서, 폴리글리세롤 지방산 에스테르가 탄소수 약 8 내지 약 40 의 지방산을 갖는 중합화도 약 2 내지 약 20 의 폴리글리세롤의 에스테르인 약제 조성물.

(11) (3) 에 있어서, 사용된 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질의 양이 조성물 총 중량에 대해 약 20 내지 약 95 중량% 인 약제 조성물.

(12) (3) 에 있어서, 사용된 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질의 양이 조성물 내 활성 성분에 대해 약 0.1 내지 약 100 중량배인 약제 조성물.

(13) (3) 에 있어서, 매트릭스 내에 점성제를 포함하는 약제 조성물.

(14) (12) 에 있어서, 사용된 점성제의 양이 조성물 총 중량에 대해 약 0.5 내지 약 45 중량% 인 약제 조성물.

(15) (3) 에 있어서, 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 HLB 수가 약 1 내지 약 9 인 약제 조성물.

(16) (6) 에 있어서, 사용된 항-헬리코박터 필로리 물질의 양이 조성물 총 중량에 대해 약 10 내지 약 50

중량% 인 약제 조성물.

(17) (3) 에 있어서, 매트릭스가 점성제를 포함하는 코팅 물질로 코팅되는 약제 조성물.

(18) (13) 또는 (17) 에 있어서, 점성제가 아크릴성 중합체 또는 그의 염인 약제 조성물.

(19) (6) 에 있어서, 항-헬리코박터 필로리 물질이 아목시실린인 약제 조성물.

(20) (6) 에 있어서, 항-헬리코박터 필로리 물질이 N-(디아미노포스피닐)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드인 약제 조성물.

(21) (6) 에 있어서, 항-헬리코박터 필로리 물질이 트립토파닐-t-RNA 합성 억제제인 약제 조성물.

(22) (6) 에 있어서, 항-헬리코박터 필로리 물질이 옥사졸론 유도체인 약제 조성물.

(23) (6) 에 있어서, 항-헬리코박터 필로리 물질이 인돌마이신인 약제 조성물.

(24) 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는, 위장 점막 부착성 조성물의 위장 점막 부착 활성 촉진제.

(25) 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 사용하여 위장 점막 부착 활성을 촉진시키는 방법.

(26) 위장 점막 부착성 조성물의 위장 점막 부착 활성 촉진제로서의 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스의 용도.

(27) (6) 에 있어서, 헬리코박터 필로리 관련 질병의 예방, 치료 또는 재발 방지를 위한 조성물인 약제 조성물.

(28) (3) 에 있어서, (ⅰ) 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, (ⅱ) 아크릴성 중합체 또는 그의 염, (ⅲ) 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질, 및 (ⅳ) 항-헬리코박터 필로리 물질을 포함하는 약제 조성물.

(29) (28) 에 있어서, (ⅰ) 저치환 히드록시프로필셀룰로오스의 히드록시프로폭시 함량이 약 7.0 내지 약 13.0 % 이며, (ⅱ) 아크릴성 중합체의 분자량이 약 20 $\times 10^4$ 내지 약 600 $\times 10^4$ 이며, (ⅲ) 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질이 테트라글리세롤 폴리리시놀레이트이고, (ⅳ) 항-헬리코박터 필로리 물질이 인돌마이신인 약제 조성물.

(30) (3) 에 있어서, (ⅰ) 히드록시프로폭시 함량이 약 7.0 내지 약 13.0 % 인 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 약 1 내지 약 20 중량부, (ⅱ) 분자량이 약 20 $\times 10^4$ 내지 약 600 $\times 10^4$ 인 아크릴성 중합체 또는 그의 염 약 1 내지 약 20 중량부, (ⅲ) 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 및/또는 테트라글리세롤 폴리리시놀레이트 약 40 내지 약 90 중량부, 및 (ⅳ) 인돌마이신 약 5 내지 약 40 중량부를 포함하는 약제 조성물.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따른 위장 점막 부착성 조성물은 예를 들면, 항-HP 활성을 갖는 활성 성분 (예를 들면, 항미생물 물질 또는 우레아제 억제제) 및 점성제를 팽창시키는 물질 (예, 커르들란 또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 중 하나 또는 양자 모두) 을 포함하는 조성물이다. 상기 조성물은 적어도 그 자체로 위장 점막 (적어도 위 점막) 에 부착되며/부착되거나, 그렇지 않으면 위장 (적어도 위) 내에 머물러 그 안에 함유된 항-HP 물질과 같은 활성 성분을 적당한 속도로 방출함으로써 잠재된 약리 효과 (예, 항-HP 활성) 를 나타낸다.

상기 조성물의 예는 (a) 대표적인 활성 성분으로서 항-HP 물질 및 (d) 물로써 점도를 크게 할 수 있는 점성제 (이하, 점성제라 함), 및 또한 (b) 팽창 물질로서 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 조성물, 바람직하게는 추가로 (c) 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질을 포함하는 조성물이다. 투여 형태에 특별한 제한은 없지만, 조성물은 바람직하게는 고체 조성물, 특히 매트릭스 함유 조성물이다. 매트릭스는 예를 들면, (a) 및 (b) 외에 (c) 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및 (d) 점성제를 포함하는 위장 점막 부착성 매트릭스, 또는 (a) 및 (b) 외에 (c) 지질 및 (d) 점성제를 포함하는 위장 점막 부착성 조성물일 수 있다. 바람직한 매트릭스는 (c) 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및 (d) 점성제를 포함하는 위장 점막 부착성 매트릭스이다.

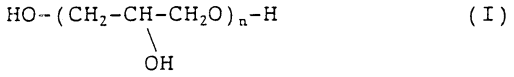
상기 4 가지 성분 (a), (b), (c) 및 (d) 를 포함하는 위장 점막 부착성 조성물은 바람직하게는 점성제가 폴리글리세롤 지방산 에스테르 또는 지질을 포함하는 매트릭스 내에 분산되어 있는 매트릭스, 또는 점성제로 덮여있는 매트릭스이다. 위장 점막 부착성 매트릭스의 용융점은 예를 들면, 약 30 내지 약 120 ℃, 바람직하게는 약 40 내지 약 120 ℃ 이다.

본 발명에 사용되는 폴리글리세롤 지방산 에스테르는 지방산과 폴리글리세롤의 에스테르이며, 모노- 내지 폴리에스테르 (디에스테르, 트리에스테르 등) 일 수 있다. 폴리글리세롤 지방산 에스테르는 다형성 전이 또는 활성 성분과 어떠한 물질 상호작용도 하지 않아서 공존하는 성분이 실활되지 않은 채로 존재하며 장기간 안정한 특징이 있다.

폴리글리세롤의 정의는 "분자 당 n (고리형) 내지 (n+2) (선형 또는 분지형) 개의 히드록실기 및 (n-1) (선형 또는 분지형) 내지 n (고리형) 개의 에테르 결합을 함유하는 다가 알코올" [Polyglycerin Esters, (ed.) 사까모또 야꾸힝 고교사 (Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd.) 1994년 10월 4일 출판] 이며, 임의의 선형 에스테르 또는 분지형 에스테르가 본 발명에 사용될 수 있다.

예를 들면 하기 화학식 Ⅰ 의 화합물이 사용될 수 있다:

화학식 I



(I)

(식 중, n 은 중합화도를 나타내며, 2 이상의 정수이다.) n 값은 일반적으로 약 2 내지 약 50 이며, 바람직하게는 약 2 내지 약 20, 더욱 바람직하게는 약 2 내지 약 10 이다.

폴리글리세롤은 디글리세롤, 트리글리세롤, 테트라글리세롤, 펜타글리세롤, 헥사글리세롤, 헵타글리세롤, 옥타글리세롤, 노나글리세롤, 데카글리세롤, 펜타데카글리세롤, 에이코사글리세롤 및 트리아콘타글리세롤을 포함하며, 이에 한정되지 않는다. 상기 폴리글리세롤 중, 테트라글리세롤, 헥사글리세롤 또는 데카글리세롤이 많은 경우에 사용된다.

지방산은 각각 탄소수 약 8 내지 약 40, 바람직하게는 약 12 내지 약 25, 더욱 바람직하게는 약 15 내지 약 22 의 포화 또는 불포화 지방산을 포함하며, 이에 한정되지는 않는다. 바람직한 지방산은 스테아르산, 올레산, 라우르산, 리놀레산, 리놀렌산, 리시놀산, 카프릴산, 카르프산 또는 베헨산이다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르는 베헨산 헥사(테트라)글리세리드, 카프릴산 모노(데카)글리세리드, 카프릴산 디(트리)글리세리드, 카프르산 디(트리)글리세리드, 라우르산 모노(테트라)글리세리드, 라우르산 모노(헥사)글리세리드, 라우르산 모노(데카)글리세리드, 올레산 모노(테트라)글리세리드, 올레산 모노(헥사)글리세리드, 올레산 모노(데카)글리세리드, 올레산 디(트리)글리세리드, 올레산 디(테트라)글리세리드, 올레산 세스퀴(데카)글리세리드, 올레산 펜타(테트라)글리세리드, 올레산 펜타(헥사)글리세리드, 올레산 데카(데카)글리세리드, 리놀레산 모노(헵타)글리세리드, 리놀레산 디(트리)글리세리드, 리놀레산 디(테트라)글리세리드, 리놀레산 디(헥사)글리세리드, 스테아르산 모노(디)글리세리드, 스테아르산 모노(테트라)글리세리드, 스테아르산 펜타(테트라)글리세리드, 스테아르산 모노(데카)글리세리드, 스테아르산 트리(테트라)글리세리드, 스테아르산 펜타(헥사)글리세리드, 스테아르산 트리(헥사)글리세리드, 스테아르산 데카(데카)글리세리드, 팔미트산 모노(테트라)글리세리드, 팔미트산 모노(헥사)글리세리드, 팔미트산 모노(데카)글리세리드 팔미트산 트리(테트라)글리세리드, 팔미트산 트리(헥사)글리세리드, 팔미트산 세스퀴(헥사)글리세리드, 팔미트산 펜타(테트라)글리세리드, 팔미트산 펜타(헥사)글리세리드, 팔미트산 데카(데카)글리세리드 및 폴리글리세롤 폴리리시놀레이트 (예, 테트라글리세롤 폴리리시놀레이트 등)를 포함하며, 이에 한정되지는 않는다.

바람직한 폴리글리세롤 지방산 에스테르는, 예를 들면 베헨산 헥사(테트라)글리세리드(예, HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사; Poem J-46B(상표명), 리켄 비타민사(Riken Vitamin Co.)), 스테아르산 펜타(테트라)글리세리드(예, PS-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사), 스테아르산 모노(테트라)글리세리드(예, MS-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사), 스테아르산 펜타(헥사)글리세리드(예, PS-500(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사), 스테아르산 모노(데카)글리세리드, 폴리글리세롤 폴리리시놀레이트(예, 테트라글리세롤 폴리리시놀레이트 등)(예, CRS-75(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) 및 이들 글리세리드의 혼합물을 포함한다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르는 단독으로 또는 2 종 이상, 바람직하게는 약 2 또는 약 3 종의 혼합물로서 사용될 수 있다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르의 분자량은 일반적으로 약 200 내지 약 5000, 바람직하게는 약 300 내지 약 3000,, 바람직하게는 약 2000 내지 약 3000 이다. 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 친수성-친지성 균형 (HLB) 수는 일반적으로 약 1 내지 약 22, 바람직하게는 약 1 내지 약 15, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 9, 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 4 이다. HLB 수가 서로 다른 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 2 이상을 조합해서 사용하여 목적하는 HLB 수를 제공할 수 있다. 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 HLB 수를 분별있게 조정함으로써, 활성 약물 물질의 방출 및 분해 역학을 목적하는대로 제어할 수 있다.

적당한 폴리글리세롤 지방산 에스테르는 특정 활성 성분 (예, 항-HP 제 등), 점성제, 팽창 물질 (예, 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 등), 이들의 특정 조합 및 조성물의 목적 형태에 따라 선택될 수 있다. 그러나, 바람직하게는 상온 (약 15 ℃) 에서 고체인 화합물이 사용된다. 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 용융점은 예를 들면, 약 15 내지 약 80 ℃, 바람직하게는 약 30 내지 약 75 ℃, 더욱 바람직하게는 약 45 내지 약 75 ℃ 일 수 있다.

적합한 폴리글리세롤 지방산 에스테르는 사용된 활성 성분의 종류 및 목적하는 투여 형태에 따라 선택된다. 일반적으로, 약 2 내지 약 16 범위의 중합화도를 갖는 폴리글리세롤이 바람직하다. 특히 바람직한 범위는 약 2 내지 약 10 이다. 지방산이 하나 이상의 히드록실기 (중합화도 +2) 를 갖는 에스테르 결합을 형성하도록, 바람직하게는 지방산(들)이 폴리글리세롤 내의 히드록실기 총 수의 약 60 % 이상, 바람직하게는 약 80 % 이상인 에스테르 결합을 형성하도록 하는 에스테르가 바람직하다. 지방산은 바람직하게는 탄소수 약 6 내지 약 22, 더욱 바람직하게는 약 15 내지 약 25, 더욱 바람직하게는 약 18 내지 약 22 이다. 에스테르 결합 형성에 관련된 지방산은 동일 또는 상이한 종류일 수 있다.

둘 이상의 상이한 폴리글리세롤 지방산 에스테르를 혼합물로 사용하는 본 발명에 따른 고체 조성물의 제조에서, 최종 조성물이 상온에서 고체인 한 액체 폴리글리세린 지방산 에스테르가 혼합물에 포함될 수 있다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르가 위장 점막 부착성 매트릭스로서 사용되는 경우, 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 양은 조성물 총 중량에 대해 일반적으로 약 5 내지 약 98 중량%, 바람직하게는 약 20 내지 약 95 중량%, 더욱 바람직하게는 약 40 내지 약 95 중량% 이며, 조성물 내 활성 성분에 대해, 예를 들면 약

0.01 내지 약 15000 중량배, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1000 중량배, 더욱 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100 중량배이다.

본 발명에서 사용하는 지질은 약 40 내지 약 120 ℃, 바람직하게는 약 40 내지 약 90 ℃ 의 용융점을 갖는다.

지질은 탄소수 약 14 내지 약 22 의 포화 지방산 (예, 미리스트산, 스테아르산, 팔미트산, 베헨산 등) 또는 그의 염 (나트륨 염, 칼륨 염 등); 탄소수 약 16 내지 약 22 의 고급 알코올 (예, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올 등); 상기 언급한 지방산의 지방산 글리세롤 에스테르, 예컨대 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드 등 (예, 1-모노스테아린, 1-모노팔미틴 등); 오일 (예, 카스터 오일, 면실유, 비프탈로우 등, 및 상응하는 수소첨가유 포함); 왁스 (예, 밀납, 카르나우바 왁스, 스펌 왁스 등); 탄화수소 (예, 파라핀, 미소결정성 왁스 등); 및 인지질 (예, 수소첨가 레시틴 등) 을 포함하며, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 지질 중, 오일, 왁스, C_{4-22} 포화 지방산, C_{16-22} 고급 알코올 및 탄화수소가 바람직하다. 수소첨가 면실유, 수소첨가 카스터 오일, 수소첨가 대두유, 카르나우바 왁스, 스테아르산, 스테아릴 알코올 및 미소결정성 왁스가 더욱 바람직하다. 가장 바람직한 것은 수소첨가 카스터 오일 또는 카르나우바 왁스이다.

지질이 위장 점막 부착성 매트릭스로서 사용되는 경우, 조성물 총 중량에 대한 지질의 양은 일반적으로 약 5 내지 98 중량%, 바람직하게는 약 20 내지 약 95 중량%, 더욱 바람직하게는 약 40 내지 약 95 중량% 이며, 조성물 내 활성 성분에 대해서는 약 0.01 내지 약 15000 중량배, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1000 중량배, 더욱 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100 중량배이다.

상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및 지질은 혼합물로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 폴리글리세롤 지방산 에스테르와 왁스의 조합 또는 폴리글리세롤 지방산 에스테르와 수소첨가 오일의 조합을 들 수 있다. 구체적으로, 베헨산 헥사(테트라)글리세리드, 스테아르산 펜타(테트라)글리세리드, 스테아르산 펜타(헥사)글리세리드, 폴리글리세롤 폴리리시놀레이트 (예, 테트라글리세롤 폴리리시놀레이트 등), 카르나우바 왁스, 수소첨가 카스터 오일, 및 미소결정성 왁스로부터 선택된 2, 3 또는 그 이상의 원의 혼합물을 들 수 있다.

상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질 외에 점성제를 포함하는 위장 점막 부착성 매트릭스가 본 발명의 조성물에 사용되는 경우, 조성물 총 중량에 대한 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및 지질의 총 양은 일반적으로 약 5 내지 약 98 중량%, 바람직하게는 약 20 내지 약 95 중량%, 더욱 바람직하게는 약 40 내지 약 95 중량% 이며, 조성물 내 활성 성분에 대해, 약 0.01 내지 약 15000 중량배, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1000 중량배, 더욱 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100 중량배이다.

지질은 폴리글리세롤 지방산 에스테르를 포함하는 매트릭스에 혼입될 수 있다. 지질은 활성 성분의 분해 역학을 조절할 수 있는 약학적으로 허용가능한 수불용성 물질이다. 지질은 상기 언급한 종류를 포함한다.

지질 및 폴리글리세롤 지방산 에스테르가 조합되어 사용되는 경우, 지질 및 폴리글리세롤 지방산의 양은 위장 점막에 대한 부착으로부터 떨어지지않는 범위이어야 할 뿐만 아니라, 상기 총 양의 범위 내에서 선택될 수 있으며, 폴리글리세롤 지방산 에스테르에 대한 지질의 양은 약 0.01 내지 약 1000 중량배, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 200 중량배, 더욱 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100 중량배이다.

본 발명에 사용되는, 직접적이든 간접적이든 헬리코박터속 (특히 헬리코박터 필로리) 에 속하는 미생물 균주에 대한 활성을 나타내는 임의의 항-HP 물질, 즉 항미생물 물질 및 헬리코박터속의 박테리아의 생존에 필수적인 것으로 알려진 우레아제의 억제제와 같은 활성 성분은 위장 점막으로부터 흡수될 수 있거나, 또는 위장 내에서 직접 또는 간접적으로 그 효과가 나타날 수 있다.

항미생물성 물질은 페니실린 계열의 항생제 (예, 아목시실린, 벤질페니실린, 피페라실린, 메실리남 등), 세팔로스포린 계열의 항생제, 매크롤리드 항생제 (예, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 록시트로마이신, 아지트로마이신 등), 테트라시클린 (예, 테트라시클린, 미노시클린 등), 아미노글리코시드 (예, 겐타미신, 아미카신, 스트렙토마이신 등), 비스무트 염 (예, 비스무트 아세테이트, 비스무트 시트레이트, 비스무트 살리실레이트 등), 이미다졸 (예, 메트로니다졸, 티니다졸, 미코나졸 등), 퀴놀론 (예, 오플록사신, 시프로플록사신 등) 및 트립토파닐-t-RNA 합성 억제제 (예, 옥사졸론 유도체, 바람직하게는 인돌마이신 등) 을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 페니실린, 매크롤리드, 이미다졸 및 트립토파닐-t-RNA 합성 억제제가 특히 바람직하다. 특히 아목시실린, 클라리트로마이신 또는 인돌마이신이 바람직하다.

우레아제 억제제는 히드록삼산 유도체 (예, 아세토히드록삼산 및 상기 [Synopsis of Lectures at the 4th Annual Meeting of Medical Chemistry Group] 기재의 화합물), 포스포라미드 유도체 [예, 플루로파미드 [Micro. Ecol. Health Dis.], 이하 참고) 및 페닐포스포로디아미데이트 화합물 A (참고예 2 의 화합물)], 포스페이트, 티올 (예, 2-메르캅토에탄올 등), 붕산, 할로겐 화합물 (예, 플루오리드 등), 및 카시아 계피 추출물 [Synopsis of Lectures at the 117th Congress of Pharmaceutical Society of Japan] 을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명에서 사용된 팽창 물질은 점성제를 팽창시키거나, 물로써 점성제의 팽창을 촉진시키는 물질이다.

상기 특성을 갖고 약학적으로 허용되는 한 임의의 팽창 물질이 본 발명에 사용될 수 있다. 예를 들면, 바람직하게는 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스가 사용될 수 있다.

본 발명의 위장 점막 부착성 조성물 내의 팽창 물질의 양은 조성물 총 중량에 대해 약 0.5 내지 약 50 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 30 중량% 이다.

본 발명에 사용되는 커르들란은 미생물 (예컨대 Alcaligenes faecalis var. myxogens 등) 에 의해 생성되는 선형 수불용성 다당류 (β-1,3-글루칸) 이며, 이는 커르들란 10C3K, 13140, 12607, 12665, 13127, 13256, 13259 및 13660 [New Food Industry, 20, No.10, p.49 (1978)] 같은 종을 포함한다. 이들 및

기타 커르들란 중 약학적으로 허용가능한 염기 또는 부형제가 사용될 수 있다. 바람직한 예는 커르들란 N (식품 첨가제) 이다.

본 발명의 위장 점막 부착성 조성물 내의 커르들란 양은 조성물 총 중량에 대해 약 0.5 내지 50 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 30 중량% 이다.

본 발명에 사용되는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스는 셀룰로오스의 히드록시기의 일부가 히드록시프로폭시로 치환가능한 셀룰로오스 유도체이며, 히드록시프로폭시 함량 5.0 내지 16.0 % (일본 약전 12 판 명기) 이다. 상기 언급한 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스가 특히 유용하며, 히드록시프로폭시 함량 7.0 내지 13.0 % 인 것 (예, L-HPC(상표명), 신-에쓰 가가꾸사(Shin-Etsu Chemicals., Co., Ltd.)) 이 바람직하다. 따라서, 치환도가 상기 범위 내이고 특정 직경에서 변화하는 유도체, 예컨대 LH-11(상표명, 신-에쓰 가가꾸사, 히드록시프로폭시 함량 10.0 내지 12.9 %, 입자크기 분포 ≥98 % (150 ㎛ 체 아래) 및 ≤0.5 % (180 ㎛ 체 위)), LH-20(상표명, 히드록시프로폭시 함량 13.0 내지 16.0 %, 입자크기 분포 ≥90 % (75 ㎛ 체 아래) 및 ≤1.0 % (106 ㎛ 체 위)), LH-21(상표명, 신-에쓰 가가꾸사, 히드록시프로폭시 함량 10.0 내지 12.9 %, 입자크기 분포 ≥90 % (75 ㎛ 체 아래) 및 ≤1.0 % (106 ㎛ 체 위)), LH-22(상표명, 신-에쓰 가가꾸사, 히드록시프로폭시 함량 7.0 내지 9.9 %, 입자크기 분포 ≥90 % (75 ㎛ 체 아래) 및 ≤1.0 % (106 ㎛ 체 위)), 및 LH-31(상표명, 신-에쓰 가가꾸사, 히드록시프로폭시 함량 10.0 내지 12.9 %, 평균 입자 직경 30 ㎛ 이하, 입자크기 분포 ≥50 % (45 ㎛ 체 아래) 및 ≤5.0 % (75 ㎛ 체 위)) 등이 이용될 수 있다.

바람직하게는 LH-22 또는 LH-31 이 이용된다.

본 발명의 위장 점막 부착성 조성물 내의 저치환 히드록시프로필셀룰로오스의 양은 조성물 총 중량에 대해 약 0.5 내지 약 50 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 30 중량% 이다.

물로써 충분히 점성이 되어 그 자체로 위장 점막에 부착되고, 약학적으로 허용가능한 한, 임의의 점성제가 본 발명에 사용될 수 있다. 그러나, 물에 의해 현저히 팽창되고, 점도가 커지는 물질이 바람직하다. 따라서, 점성제는 합성 중합체 및 천연 점성 물질을 포함한다.

바람직한 합성 중합체는 20 ℃ 에서 그 2 % 수용액의 점도가 약 3 내지 약 50000 cps, 바람직하게는 약 10 내지 약 30000 cps, 더욱 바람직하게는 약 15 내지 약 30000 cps 인 것이다. 그러나, 중화시 점성인 염기성 또는 산성 중합체가 사용되는 경우, 20 ℃ 에서 중화 후 그 0.2 % 수용액의 점도가 약 100 내지 500000 cps, 바람직하게는 약 100 내지 약 200000 cps, 및 더욱 바람직하게는 약 1500 내지 약 100000 cps 인 중합체가 바람직하다.

점도가는 브룩필드 점도계로 측정한다.

바람직하게는 상기 중합체는 카르복실 또는 술포 함유 중합체 및 그의 상응하는 염 함유 중합체를 포함하는 산성중합체이며, 이에 한정되는 것은 아니다. 카르복실 함유 중합체 및 카르복실레이트 염 함유 중합체가 특히 바람직하다.

카르복실 (그의 염 포함) 함유 중합체는 단량체 단위로서 아크릴산 또는 그의 염 함유 아크릴성 호모중합체 또는 공중합체가 바람직하다. 염은 나트륨 염, 칼륨 염 등과 같은 1가 금속 염, 및 마그네슘 염, 칼슘 염, 암모늄 염 등과 같은 2가 금속 염을 포함한다.

그 염을 포함한 아크릴성 중합체는 약 58 내지 약 63 중량% 의 비율로 카르복실기를 함유하며, 분자량이 약 20×10^4 내지 약 600×10^4, 바람직하게는 약 100×10^4 내지 약 600×10^4, 더욱 바람직하게는 100×10^4 내지 500×10^4 인 중합체를 포함한다. 바람직한 그의 염을 포함한 아크릴성 중합체는 아크릴산 호모중합체 및 그의 염을 포함한다. 상기 중합체는 일본약전 (1986, 10월) 에 카르복시비닐 중합체의 제목 하에 나열된다.

상기 아크릴성 중합체의 구체예로서, 카르보머 [Carbopol(상표명) (이하, 카르보폴이라 함), 비.에프. 굿리치사(The B.F. Goodrich Company)] 940, 934, 934P, 941, 1342, 974P, 971P (NF ⅩⅧ), EX214 등, HIVISWAKO(상표명) 103, 104, 105 및 204 (와꼬 준야꾸 가가꾸사(Wako Pure Chemical Industries)), NOVEON AA1(상표명, 비.에프. 굿리치사), 및 칼슘 폴리카르보필 (USP ⅩⅩⅢ) 을 들 수 있다.

천연 점성제는 뮤신, 아가, 젤라틴, 펙틴, 카라기닌, 소듐 알기네이트, 카로브검, 잔탄검, 트라간트 검, 키토산, 풀루란, 밀납 전분, 수크랄페이트, 커르들란 및 셀룰로오스 및 그의 유도체 (셀룰로오스 술페이트, 바람직하게는 히드록시프로필셀룰로오스 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스) 를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

가장 바람직한 점성제는 아크릴성 중합체 또는 그의 염이다.

상기 점성제는 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

본 발명의 조성물에 사용되는 점성제의 양에 대해, 위장 점막 부착성 매트릭스 내의 양은 예를 들면, 약 0.005 내지 약 99 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 45 중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 30 중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 25 중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 20 중량% 이다. 예를 들면, 점성제가 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질을 포함하는 매트릭스 내에 분산되는 경우, 점성제의 양은 총 중량 기준으로 약 0.005 내지 약 95 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 30 중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 25 중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 20 중량% 이다. 매트릭스가 점성제로 코팅되는 경우, 점성제의 비율은 총 중량 기준으로 약 0.005 내지 약 95 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 30 중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 25 중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 20 중량% 이다.

본 발명의 조성물이 팽창 물질로서 커르들란을 함유하는 경우, 커르들란 자체가 점성제로서 작용하기 때

문에, 상기 점성제의 첨가 없이도 조성물은 그 자체로 위장 점막에 부착될 수 있다. 이 경우, 커르들란은 상기 정의된 부착 효과에 필요한 범위 이상의 양으로 제제화될 수 있다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질을 포함하는 매트릭스 내에 분산된 점성제를 포함하는 위장 점막 부착성 조성물은 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질, 점성제, 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 활성 성분의 임의의 분산물일 수 있다. 분산은 공지된 기술 그 자체 또는 유사한 방법에 의해 수행될 수 있다.

위장 점막 부착성 조성물의 제조 방법이 하기 기술된다.

1) 상온에서 고체인 위장 점막 부착성 조성물이 공지된 기법과 유사하게 제조될 수 있다. 대표적인 방법은 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질을 그 용융점 이상의 온도에서 용융시키고, 상기 점성제, 항-HP 제, 및 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 동시에 또는 연속해서 첨가하여 용융시킴으로써 용융물 내에 분산되도록 하고, 분산물을 냉각시키는 것을 포함한다. 가열 온도는 예를 들면, 약 40 내지 약 150 ℃, 바람직하게는 약 50 내지 약 110 ℃, 더욱 바람직하게는 약 50 내지 약 100 ℃ 이다. 이 방법은 통상의 과립화기를 사용하여 수행될 수 있으며, 조성물은 분무 냉각, 예를 들면 분무 칠링(chilling)에 의해 고체 비드 (예, 과립, 미세과립 등) 로 성형될 수 있다.

분무 칠링 방법은 대표적으로 점성제, 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, 및 활성 성분의 혼합된 분산물을 용융 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질 내에 약 10 내지 약 6000 rpm, 바람직하게는 약 900 내지 약 6000 rpm, 더욱 바람직하게는 약 1000 내지 약 5000 rpm 의 고속으로 회전하는 회전 디스크 상에 일정한 유속으로 적하시키는 것을 포함한다. 회전 디스크는 예를 들면, 평면의 고른 디스크일 수 있으며, 대표적으로 알루미늄으로 만들어지고, 약 5 내지 약 100 ㎝, 바람직하게는 약 10 내지 약 20 ㎝ 직경을 갖는다. 용융 분산물의 적하 속도는 목적하는 입자 직경에 따라 선택될 수 있으며, 일반적으로 약 1 내지 약 1000 g/분, 바람직하게는 약 2 내지 약 200 g/분, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 100 g/분이다. 이와 같이 수득된 과립은 균일한 필름이 연속되는 코팅 단계에서도 우수한 효능으로 그 표면을 형성할 수 있도록 완전한 구형이다.

대안적인 제조 방법은 점성제, 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 활성성분을 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질로 반죽하고, 상기 분산물을 과립화하는 것을 포함한다. 이 방법에 사용되는 용매는 일반적인 종류의 용매 (예, 메탄올, 아세토니트릴, 클로로포름 등) 일 수 있다.

고체 조성물을 제조하는 또다른 대안적인 방법은 용융 과립화 기법의 이용을 포함한다. 대표적인 용융 과립화 기법은 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질을 용융점 근처의 온도, 예를 들면, 용융점 내지 용융점보다 약 5 ℃ 미만의 온도에서 가열하고, 생성 용융물을 과립화하여 상기 언급한 분무 칠링을 수행하고, 생성 미세 입자를 점성제, 항-HP 제, 및 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스와 함께 적합한 온도 하 현탁하여 부착성 매트릭스 약물계를 수득하는 것을 포함한다. 이 경우, 활성 성분에 대한 열의 영향이 피해질 수 있다. 따라서, 활성 성분이 펩티드 또는 단백질인 경우라도, 고체 조성물이 활성 물질의 실활없이 제조될 수 있다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질로 이루어지며, 점성제로 코팅된 매트릭스를 포함하는 고체 조성물은 상기 점성제 단독 또는 점성제와 팽창 물질 (예, 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 등) 의 혼합물로, 바람직하게는 점성제 단독 또는 점성제와 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 코팅 물질로 코팅된 제제일 수 있다. 코팅 물질은 상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 지질 및 수불용성 중합체 중 선택된 하나 이상을 함유하는 조성물일 수 있다. 고체 조성물의 성분과 상용가능한 또는 그렇지 않은 점성제가 코팅에 사용되는 경우, 고체 조성물은 점성제가 분산되어 있는 필름으로 제공될 수 있다. 코팅 물질은 상기한 첨가제를 추가로 함유할 수 있다.

수불용성 (소수성) 중합체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 (일본약전 제 12 판), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (신-에쓰 가가꾸사), 카르복시메틸에틸셀룰로오스 (프레운드 인더스트리사 (Freund Industries Co., Ltd.), CMEC, 일본 약전, 1986), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트 (Eastman), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (일본 약전 제 12 판), 에틸셀룰로오스 (아사히 가가꾸사(Asahi Chemical Industry Co., Ltd.)), 아미노알킬 메트아크릴레이트 공중합체 (롬-파르마(Rohm-Pharma), Eudragit(상표명) RS-100, RL-100, RL-PO, RS-PO, RS-30D, RL-30D), 메트아크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (롬-파르마, Eudragit(상표명) L-100-55), 메트아크릴산-메틸 메트아크릴레이트 공중합체 (롬-파르마, Eudragit(상표명) L-100, S-100), Eudragit(상표명) L30D-55, Eudragit(상표명) NE-30D (롬-파르마), 및 폴리비닐 아세테이트 (콜로르콘(Colorcon)) 을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이들 소수성 중합체는 단독으로 또는 둘 이상의 상이한 중합체의 혼합물로서 사용될 수 있다.

코팅 물질 내에서 점성제의 비율은 코팅 물질의 총 고체 분획 기준으로 약 0.005 내지 약 100 중량%, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 95 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.05 내지 약 30 중량%, 더더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 10 중량% 이다.

하나 이상의 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 지질 및 소수성 중합체가 코팅 물질을 위한 점성제와 조합하여 사용되는 경우, 코팅 물질의 고체 분획 총 중량 기준으로 점성제의 비율은 약 0.05 내지 약 95 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 95 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.5 내지 약 30 중량%, 더더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 30 중량%, 더더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 25 중량% 이다.

코팅 물질에 대해, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 지질, 및 소수성 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 2 이상이 조합되어 사용될 수 있다. 이 경우, 전체 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질의 각 중량 기준으로, 남아있는 성분은 약 0.0001 내지 약 1000 중량부, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 100 중량부, 더욱 바람직하게는 약 0.01 내지 약 10 중량부의 비율로 사용된다.

코팅 양은 고체 조성물의 종류 및 목적하는 점막에 대한 부착 강도에 따라 선택될 수 있다. 예를 들면, 고체 조성물에 대한 코팅 양은 정제에 대해 약 0.1 내지 약 30 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 20 중량%, 미세 과립제에 대해 약 0.1 내지 약 100 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 50 중량% 일 수 있다.

필요에 따라, 코팅 물질은 상기한 것과 같은 통상적인 첨가제로 보충될 수 있다. 예를 들면, 코팅 물질 및 첨가제는 함께 또는 개별적으로 첨가되어 적용될 수 있다. 코팅 물질의 고체 분획에 대한 첨가제의 비율은 약 0.1 내지 약 70 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 50 중량%, 더욱 바람직하게는 약 20 내지 약 50 중량% 이다.

사용될 수 있는 코팅 기법은 공지된 방법, 예컨대 팬 코팅, 유동층 코팅, 롤 코팅 등을 포함한다. 코팅 물질이 물 또는 유기 용매를 함유하는 용액 또는 분산액인 경우, 분무 코팅 방법 또한 사용될 수 있다. 물 또는 유기 용매의 종류에 대한 특별한 제한은 없다. 따라서, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 등과 같은 알코올; 아세톤 등과 같은 케톤; 및 클로로포름, 디클로로메탄, 트리클로로메탄 등과 같은 할로겐화 탄화수소가 사용될 수 있다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질이 코팅에 사용되는 경우, 목적하는 코팅된 조성물은 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질을 임의로 기타 첨가제와 함께 가열 하 용융하고, 용융물을 물로 에멀션화하고, 고체 조성물의 표면을 생성 에멀션으로 분무 코팅하고, 코팅물을 건조시킴으로써 제조될 수 있다. 대안적인 방법은 코팅 물질을 코팅 팬 등에서 예열된 고체 조성물에 첨가하고, 코팅물을 용융 도포하는 것을 포함한다.

고체 조성물은 일반적으로 약 25 내지 약 60 ℃, 바람직하게는 약 25 내지 약 40 ℃ 의 온도로 코팅된다.

코팅 시간은 코팅 방법, 및 코팅 물질의 특성과 양, 및 기질 고체 조성물의 특성을 참고로 분별있게 선택될 수 있다.

위장 점막에 대한 충분한 부착성이 보장되는 한, 위장 점막 부착성 고체 조성물은, 필요하다면, 통상의 위장 코팅제 또는 수용성 코팅제로 부가 코팅될 수 있다.

본 발명에 따른 위장 점막 부착성 조성물은 일반적으로 그 자체로 또는 적합한 제제로서 경구투여될 수 있다. 고체 경구 투여형태는 미세 과립제, 과립제, 알약, 상기 미세 과립제 또는 과립제를 정제기로 압축함으로써 제조된 정제, 및 상기 미세 과립제 또는 과립제를 적합한 캡슐에 충전함으로써 제조된 캡슐제를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 이들 제제 중, 미세 과립제 및 과립제가 바람직하다.

상기 미세 과립제의 입자 크기 분포는 예를 들면 하기와 같을 수 있다: 약 10 내지 약 500 ㎛ 직경의 입자 약 75 중량% 이상, 약 500 ㎛ 초과의 입자 약 5 중량% 이하, 및 약 10 ㎛ 미만의 입자 약 10 중량% 이하. 바람직한 분포는 약 105 내지 약 500 ㎛ 의 입자 약 ≥75 중량%, 약 ≥500 ㎛ 의 입자 약 5 중량% 이하, 및 약 ≤74 ㎛ 의 입자 약 10 중량% 이하이다. 상기 과립제의 입자 크기 분포는 예를 들면 약 500 내지 약 1410 ㎛ 가 약 90 중량% 이상, 약 ≤177 ㎛ 이 약 5 중량% 이하일 수 있다.

2) 위장 점막 부착성 조성물이 액체 조성물로서 제공되는 경우, 상기 액체 조성물은 공지된 기법과 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 대표적인 방법은 상온에서 액체인 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질, 점성제, 활성 성분 및 팽창 물질 (예, 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 등)을 한번에 또는 연속해서 혼합하여 분산제 또는 용액제를 제공하는 것을 포함한다.

상기 액체 부착성 점막 약물계를 포함하는 투여 형태는 시럽, 에멀션, 현탁제 및 그의 캡슐화제를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 조성물에서 활성 성분 (예, 항-HP 제) 의 비율은 약 0.005 내지 약 95 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 95 중량%, 더욱 바람직하게는 약 10 내지 약 95 중량%, 더욱 바람직하게는 약 10 내지 약 50 중량% 이다.

본 발명의 조성물은 비교적 비독성이며, 예를 들면 헬리코박터 필로리 보균 포유 동물 (예, 고양이, 소, 개, 말, 염소, 원숭이, 인간 등) 의 처리에 효과적이다. 조성물은 상기 동물에서 헬리코박터 필로리의 제거 및 박멸에 현저한 효과를 나타낸다. 따라서, 조성물은 위장 질병 관련 헬리코박터의 예방, 치료 및 재발 방지에 유용하다. 징후는 위염, 위궤양 및 위암을 포함하나 이에 한정되지는 않으며, 특히 현저한 반응이 위궤양 치료시 수득될 수 있다.

본 발명의 위장 점막 부착성 조성물은 일반적으로 경구 경로로 인간을 포함한 동물에 투여될 수 있다. 희망한다면, 조성물은 상기 언급한 약제학적 또는 약학적으로 허용가능한 첨가제 (예, 희석제, 부형제, 결합제, 붕해제, 착색제, 안정제 등) 와 배합 또는 제제화될 수 있다.

위장 점막 부착성 조성물 함유 제제는, 각 성분의 약학 활성이 서로 간섭하지 않는 한 항미생물제, 궤양방지제, 제산제, 위산 분비방지제, 진통제 및 영양제 (비타민 등) 를 추가로 보충할 수 있다.

상기한 항미생물제는 매크롤라이드 (예, 클라리트로마이신, 록시트로마이신, 아지트로마이신 등), 퀴놀론 (예, 타리비드, 오젝스, 페플록사신 등), 페니실린 (예, 프로페넴 등), 및 세팔로스포린 (예, 플루막스 등) 을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

궤양방지제는 위궤양 치료 약물, 예컨대 프로톤 펌프 억제제, H_2 블록제, 및 점막 보호 궤양방지제를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

프로톤 펌프 억제제는 궤양방지 활성을 갖는 벤즈이미다졸 화합물, 특히 2-[(피리딜)-메틸술피닐 또는 메틸티오] 벤즈이미다졸 유도체 및 그의 염을 갖는 화합물을 포함한다. 특히, 2-[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-2-피리디닐]메틸술피닐]-1H-벤즈이미다졸 (란소프라졸), 2-[(2-피리디닐메틸)술피닐]-1H-벤즈이미다졸 (티모프라졸), 5-메톡시-2-[[(4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리디닐)메틸]술피닐]-1H-벤즈이미다졸 (오메프라졸), 2-[2-[4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피리딜]메틸술피닐]-1H-벤즈이미다졸 나트륨, 5-(디플루오로메톡시)-2-[[(3,4-디메톡시-2-피리디닐)메틸]술피닐]-1H-벤즈이미다졸 (판토프라졸) 등을 들 수 있다. 이들 벤즈이미다졸 화합물 및 염은 일본특허 공개공보 제 141783/1979 호, 제 192880/1983 호, 제 50978/1986 호, 제 116576/1987 호 및 제 59043/1993 호에 기재되어 있는 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 화합물 외에 2-[[o-(이소부틸아미노)벤질]술피닐]벤즈이미다졸 (레미노프라졸) 및 2-[4-메톡시-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타[b]피리딘 또한 언급할

수 있다.

H_2 블록제는 2-시아노-1-메틸-3-[2-[[(5-메틸이미다졸-4-일)메틸]티오]에틸]구아니딘 (시메티딘), N-[2-[[[5-(디메틸아미노)메틸]푸라닐]티오]에틸]-N'-메틸-2-니트로-1,1-에텐디아민 (라니티딘), 및 (±)-2-(푸르푸릴술피닐)-N-[4-[4-(피페리디닐메틸)-2-피리딜]옥시(z)-2-부티닐]아세트아미드 (록티딘) 을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

점막 보호성 궤양방지제는 (z)-7-[(1R,2R,3R)-2-[(E)-(3R)-3-히드록시-4,4-디메틸-1-옥테닐]-3-메틸-5-옥소시클로펜틸]-5-헵테노산 (트리모프로스틸, 울스타르), 1-부티르산-7-(L-2-아미노부티르산-26-L-아스파르트산-27-L-발린-29-L-알라닌)칼시토닌 (엘카토닌), 및 소듐 3-에틸-7-이소프로필-1-아줄렌술포네이트 (에구알렌 소듐) 을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

상기 조성물이 고체 제제로 제조되는 경우, 고체 약제 (예, 정제, 미세 과립제, 과립제 등) 의 제조에 통상 사용되는 첨가제가 사용될 수 있다. 이들 첨가제 중, 부형제, 예컨대 옥수수전분, 탈크, 결정성 셀룰로오스 (아비셀, Avicel), 분말화 수크로오스, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 경 실리식 무수물, 탄산 마그네슘, 탄산 칼슘, L-시스테인 등; 결합제, 예컨대 전분, 수크로오스, 젤라틴, 아라비아검 분말, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 플루란, 덱스트린 등; 붕해제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 저치환 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 크로스카르멜로스 나트륨 등; 음이온성 계면활성제, 예컨대 소듐 알킬술포네이트 등, 및 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸화 카스터 오일 유도체 등; 제산제 또는 점막 보호제, 예컨대 수산화 마그네슘, 마그네슘 알루미노실리케이트, 수크랄페이트 등; 착색제; 교미제; 흡착제; 방부제; 윤활제; 및 정전기방지제 등이다. 이들 첨가제의 첨가 수준은 점막에 대한 부착이 떨어지지 않는 범위 내에서 선택될 수 있다.

본 발명의 조성물의 투여량은 투여형태, 투여 방법, 및 포함된 활성 성분에 따라 상이하다. 본 발명의 조성물이 사용되는 경우, 활성 성분 단독 투여에 비해, 약물 투여량이 1/2 내지 약 1/12 로 감소할 수 있다.

본 발명의 약제 조성물이 헬리코박터 필로리 감염 치료 환자에게 경구 투여되는 경우, 활성 물질이 예컨대 항미생물 물질인 경우, 성인 환자에 대한 1 일 투여량은 활성 물질 기준, 약 0.1 내지 약 50 ㎎/㎏, 또는 바람직하게는 약 0.3 내지 약 40 ㎎/㎏ 이다. 활성 물질이 예컨대 우레아제 억제제인 경우, 성인 환자에 대한 1 일 투여량은 활성 물질 기준, 약 0.05 내지 약 100 ㎎/㎏, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 100 ㎎/㎏, 더욱 바람직하게는 약 0.2 내지 약 20 ㎎/㎏, 더더욱 바람직하게는 약 0.2 내지 약 10 ㎎/㎏, 및 가장 바람직하게는 약 0.5 내지 약 10 ㎎/㎏ 이다.

또한, 상기 궤양 방지제를 포함하는 독립적인 투여형태 및 본 발명의 제제는 위염 또는 위궤양 치료를 위해 동일한 피검자에게 동시에 또는 시차를 두고 투여될 수 있으며, 상기 조합 치료는 상기 질병의 치료 또는 증후적 안정을 위해 유용하다.

실시예

하기 실시예 및 시험예는 본 발명을 더욱 상세히 예시하나, 이들 실시예에 의해 본 발명의 범주가 한정되는 것은 아니다.

참고예 1

5-메틸-2-티오펜카르복사미드

5-메틸-2-티오펜카르발데히드 (2.6 g, 0.1 M), 히드록실아민 히드로클로라이드 (8.3 g, 0.12 M), 및 소듐 아세테이트 (9.8 g, 0.12 M) 을 아세트산 (50 ㎖) 에 첨가하고, 혼합물을 13 내지 15 시간 동안 환류하였다. 출발 물질이 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC 체류시간 약 13 분) 에 의해 완전히 사라진 것을 확인한 후, 반응 혼합물을 그 부피의 약 1/2 로 감압 하 농축하였다. 이 농축물에 진한 염산 (100 ㎖) 을 첨가하고, 60 ℃ 에서 4 시간 동안 반응을 진행시켰다. 반응 혼합물을 물 100 ㎖ 로 희석한 다음, 빙냉 하 30 분 동안 교반하였다. 생성 결정을 여과에 의해 회수하고, 빙수 100 ㎖ 로 세정하여 5-메틸-2-티오펜카르복사미드 (HPLC 체류 시간 약 4 분) (11.6 g, 수율 82 %) 를 수득하였다.

HPLC 변수 설정

칼럼: GL Science' Inertsil ODS-3, 5 m, 4.6 ×150 ㎜

전개액: 아세토니트릴 : 0.05 M 인산이수소칼륨 (수용액) = 30 : 70

검출 파장: 231 ㎚

유속: 1.0 ㎖/분

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d: 2.54 (3H, d, CH_3), 7.01 (1H, dd, 티오펜-4-H), 7.78 (1H, dd, 티오펜-3-H).

참고예 2

N-(디아미노포스피닐)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드

5-메틸-2-티오펜카르복사미드 (7.6 g, 47 ㎜) 을 톨루엔 (50 ㎖) 에 현탁시킨 다음, 실온에서 격렬히 교반하면서 오염화인 (10.9 g, 50 ㎜) 을 첨가하였다. 혼합물을 65 ℃ 로 가열하고, 동일 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 빙냉 하, 포름산 (2.0 ㎖) 을 적가하였다. 혼합물을 25 ℃ 에서 30 분 동안 교반한 후, 톨루엔을 감압 하 증류 제거하였다. 잔류물을 테트라히드로푸란 (THF, 100 ㎖) 에 용해시키고, 빙냉하면서 25 % 수성 암모니아 (17.1 ㎖) 를 첨가하고, 혼합물을 25 ℃ 에서 30 분 동안

교반하였다. 이어서, 톨루엔 (100 ㎖) 을 첨가하고, 분리된 결정을 여과에 의해 수거하였다. 이 결정을 THF (50 ㎖) 및 물 (50 ㎖) 로 세정하고, 진공 건조시켜서 N-(디아미노포스피닐)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드 (6.78 g, 64 %) 를 수득하였다. m.p. 285 - 297 ℃ (분해).

실시예 1

우레아제 억제제 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (63.0 g) 및 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (5.0 g) 의 혼합물을 84 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 N-(디아미노포스피닐)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드 (이하, 화합물 A 라 함) 4.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 8.0 g 및 커르들란 (다께다 가가꾸사(Takeda Chemical Industries, Ltd.)) 20.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물이 분산되도록 84 ℃ 일정 온도에서 15 분 동안 교반하였다. 이 용융 혼합물을 1950 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 의 알루미늄 디스크 상에 10 g/분의 유속으로 적하함으로써 42 메쉬의 체는 통과하나, 60 메쉬의 체는 통과하지 못하는 (이하, 간략히 42/60 메쉬) 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 2

우레아제 억제제 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (63.0 g) 및 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (5.0 g) 의 혼합물을 84 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 화합물 A 4.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 8.0 g 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-31(상표명), 신-에쓰 가가꾸사) 20.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물이 분산되도록 84 ℃ 일정 온도에서 15 분 동안 교반하였다. 이 용융 혼합물을 1950 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 의 알루미늄 디스크 상에 10 g/분의 유속으로 적하함으로써 42/60 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 3

우레아제 억제제 함유 위장점막 부착제 제조

베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (81.5 g) 을 84 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 화합물 A 0.5 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 8.0 g 및 커르들란 (다께다 가가꾸사) 10.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물이 분산되도록 84 ℃ 일정 온도에서 15 분 동안 교반하였다. 이 용융 혼합물을 1950 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 의 알루미늄 디스크 상에 10 g/분의 유속으로 적하함으로써 42/60 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 4

우레아제 억제제 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (54.0 g) 및 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (1.0 g) 의 혼합물을 84 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 화합물 A 35.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 5.0 g 및 커르들란 (다께다 가가꾸사) 5.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물이 분산되도록 84 ℃ 일정 온도에서 15 분 동안 교반하였다. 이 용융 혼합물을 1950 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 의 알루미늄 디스크 상에 10 g/분의 유속으로 적하함으로써 42/60 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 5

우레아제 억제제 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (35.0 g) 및 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (1.0 g) 의 혼합물을 84 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 화합물 A 35.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 5.0 g 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-31(상표명), 신-에쓰 가가꾸사) 5.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물이 분산되도록 84 ℃ 일정 온도에서 15 분 동안 교반하였다. 이 용융 혼합물을 1950 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 의 알루미늄 디스크 상에 10 g/분의 유속으로 적하함으로써 42/60 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 6

우레아제 억제제 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (54.0 g) 및 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (1.0 g) 의 혼합물을 84 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 화합물 A 35.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 5.0 g 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-31(상표명, 신-에쓰 가가꾸사) 5.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물이 분산되도록 84 ℃ 일정 온도에서 15 분 동안 교반하였다. 이 용융 혼합물을 1950 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 의 알루미늄 디스크 상에 10 g/분의 유속으로 적하함으로써 42/60 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 7

우레아제 억제제 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (76.0 g) 을 84 ℃ 에서 용융하

였다. 이 용융물에 화합물 A 4.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 10.0 g 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-31(상표명), 신-에쓰 가가꾸사) 10.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물이 분산되도록 84 ℃ 일정 온도에서 15 분 동안 교반하였다. 이 용융 혼합물을 1950 rpm 으로 회전하는 15 cm (직경) 의 알루미늄 디스크 상에 10 g/분의 유속으로 적하함으로써 42/60 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

시험예 1

화합물 A 함유 위장점막 부착제의 생체 내 항-헬리코박터 필로리 효과

헬리코박터 필로리 (이하, 간략히 HP 라 함) 로 감염된 쥐 (Crj: ICR) 에 란소프라졸 (이하, 간략히 LPZ 라 함) 함유 0.5 % 메틸셀룰로오스 현탁제를 투여하였다. 투여 30 분 후, 실시예 6 에서 수득된 화합물 A 함유 위장점막 부착제 (표 1 에서 AdMMS) 또는 화합물 A 함유 1.0 % NaHCO3/0.5 % 메틸셀룰로오스 현탁제 (표 1 에서 현탁제) 를 1 일 2 회, AdMMS 의 경우 화합물 A 로서 10 mg/kg 또는 현탁제의 경우 화합물 A 로서 100 mg/kg 의 투여량으로 3 일 동안 경구투여하였다. 최종 투여 16 시간 후, 위를 절개하고 위벽을 호모게나이제이션하여, 계단희석액을 HP 선택성 배지 상에 도말하였다. 접종된 배지를 미호기(microaerobics) 조건 하 37 ℃ 에서 4 일 동안 배양하고, 생존 셀 수를 세었다. 결과를 표 1 에 나타낸다.

[표 1]

제제	투여량 (mg/kg)		미생물 회수
	화합물 A	LPZ	Log CFU/위장벽
			평균 ±표준편차
대조구	0	0	4.54 ±0.30
현탁제	100	10	3.14 ±0.86
AdMMS	10	10	3.39 ±1.21

화합물 A 함유 위장 점막 부착제 (AdMMS) 는 현탁제 양의 1/10 투여시, 동일한 항-HP 효과를 나타냈다.

실시예 8

아목시실린 함유 위장 점막 부착제의 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (75.0 g) 을 95 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에, 아목시실린 (비참 제약 (PTE) 사) (이하, AMPC) 1.5 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬준야꾸 가가꾸사) 10.0 g 및 커르들란 (다께다 가가꾸사) 13.5 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 95 ℃ 일정 온도에서 15 분 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 1950 rpm 으로 회전하는 15 cm (직경) 알루미늄 디스크 상에 10 g/분의 유속으로 적하하여, 42/60 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

비교예 1

아목시실린 함유 위장점막 부착제 제조

카르나우바 왁스 (Polishing Wax 103, 프레운드 인더스트리사) (88.5 g) 을 95 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 아목시실린 (비참 제약 (PTE) 사) (이하, AMPC) 1.5 g 및 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 10.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물이 분산되도록 95 ℃ 일정 온도에서 15 분 동안 교반하였다. 이 용융 혼합물을 1950 rpm 으로 회전하는 15 cm (직경) 의 알루미늄 디스크 상에 적하함으로써, 42/60 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

시험예 2

AMPC 함유 위장점막 부착제의 생체 내 항-헬리코박터 필로리 효과

HP 로 감염된 몽고 게르빌 (MGS/Sea) 에 실시예 8 에서 수득된 AMPC 함유 위장점막 부착제 (표 2 에서 AMPC-AdMMS-8), 비교예 1 에서 수득된 AMPC 함유 위장점막 부착제 (표 2 에서 AMPC-AdMMS-C1), 및 AMPC 함유 0.5 % 메틸셀룰로오스 현탁제 (표 2 에서 AMPC 현탁제) 를 각각 1 일 2 회, AMPC 로서 10 mg/kg 의 투여량으로 연속 3 일 동안 경구투여하였다. 최종 투여 16 시간 후, 위를 절개하고 위벽을 호모게나이제이션하여 계단희석액을 HP 선택성 배지 상에 도말하였다. 접종된 배지를 미호기 조건 하 37 ℃ 에서 4 일 동안 배양하고, 생존 셀 수를 세었다. 결과를 표 2 에 나타낸다.

[표 2]

제제	투여량 (mg/kg)	제거율	미생물 회수
	AMPC	제거/총 (%)	Log CFU/위벽
			평균 ±표준편차
대조구	0	0/5 (0)	7.02 ±0.33
AMPC-현탁제	10	1/5 (20)	3.12 ±1.45
AMPC-AdMMS-8	10	5/5 (100)	측정불가
AMPC-AdMMS-C1	10	2/5 (40)	1.74 ±0.38

AMPC 현탁제와 비교할 때, AMPC 함유 위장점막 부착제는 모두 높은 항-HP 활성을 나타냈으며, 특히 커르들란을 함유하는 AMPC 함유 위장점막 부착제가 현저히 우수한 효과를 나타냈다.

실시예 9

우레아제 억제제 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (78.0 g) 을 84 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 화합물 A 4.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAK0 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 8.0 g 및 커르들란 (다께다 가가꾸사) 10.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 84 ℃ 일정 온도에서 15 분 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 1950 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크에 10 g/분의 유속으로 적하하여, 42/60 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 10

인돌마이신 함유 위장점막 부착제 제조

베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (60.0 g) 을 80 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 인돌마이신 30.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAK0 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 6.0 g 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-31(상표명), 신-에쓰 가가꾸사) 4.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 80 ℃ 일정 온도에서 2 시간 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 3960 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크에 50 g/분의 유속으로 적하하여, 42 메쉬를 통과하는 (이하, 42 메쉬 통과) 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 11

인돌마이신 함유 위장점막 부착제 제조

베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (55.0 g) 을 80 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 인돌마이신 35.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAK0 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 6.0 g 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-31(상표명), 신-에쓰 가가꾸사) 4.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 80 ℃ 일정 온도에서 2 시간 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 3960 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크에 50 g/분의 유속으로 적하하여, 42 메쉬 통과 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 12

인돌마이신 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (40.0 g) 과 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (30.0 g) 의 혼합물을 85 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 인돌마이신 10.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAK0 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 10.0 g 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-31(상표명), 신-에쓰 가가꾸사) 10.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 85 ℃ 일정 온도에서 2 시간 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 2700 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크에 50 g/분의 유속으로 적하하여, 42/119 메쉬 통과 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 13

인돌마이신 함유 위장점막 부착제 제조

베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (87.0 g) 을 80 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 인돌마이신 1.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAK0 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 8.0 g 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-31(상표명), 신-에쓰 가가꾸사) 4.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 80 ℃ 일정 온도에서 2 시간 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 2400 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크에 50 g/분의 유속으로 적하하여, 42 메쉬 통과 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 14

인돌마이신 함유 위장점막 부착제 제조

베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) 를 80 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물을 1800 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크 상에 50 g/분의 유속으로 적하하여, 42/119 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다. 인돌마이신 (250 g), 아크릴 중합체 (HIVISWAK0 104 (상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) (50 g) 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-31(상표명), 신-에스 가가꾸사) (50 g) 을 1 분 동안 고속 믹서에서 혼합하였다. 이 혼합물에 상기 미세 과립제 150 g 을 첨가하고 70 ℃ 일정 온도에서 500 rpm 으로 교반하여 42 메쉬 통과 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 15

인돌마이신 함유 위장점막 부착제 제조

베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (59.5 g) 및 리시놀레산 폴리(테트라)글리세리드 (CRS-75, 사까모또 야꾸힝 고교사) (0.5 g) 의 혼합물을 80 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 인돌마이신 30.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAK0 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 6.0 g 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-31(상표명), 신-에쓰 가가꾸사) 4.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 80 ℃ 일정 온도에서 2 시간 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 3960 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크에 50 g/분의 유속으로 적하하여, 42 메쉬 통과 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 16

인돌마이신 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카르토르 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (40.0 g) 및 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (30.0 g) 의 혼합물을 85 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 인돌마이신 10.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 10.0 g 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-31(상표명), 신-에쓰 가가꾸사) 10.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 85 ℃ 일정 온도에서 2 시간 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 3960 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크에 50 g/분의 유속으로 적하하여, 42/119 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 17

인돌마이신 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (40.0 g) 및 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (30.0 g) 의 혼합물을 85 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 인돌마이신 10.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 10.0 g 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (LH-22(상표명), 신-에쓰 가가꾸사) 10.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 85 ℃ 일정 온도에서 2 시간 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 3960 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크에 50 g/분의 유속으로 적하하여, 42/119 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

실시예 18

인돌마이신 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (40.0 g) 및 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (30.0 g) 의 혼합물을 85 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 인돌마이신 10.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 10.0 g 및 커르들란 (다께다 가가꾸사) 10.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 85 ℃ 일정 온도에서 2 시간 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 3960 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크에 50 g/분의 유속으로 적하하여, 42/119 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

비교예 2

인돌마이신 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (40.0 g) 및 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (30.0 g) 의 혼합물을 85 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 인돌마이신 10.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 10.0 g 및 부분적으로 예비겔화된 전분 (PCS, 아사히 가세이 고교사) 10.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 85 ℃ 일정 온도에서 2 시간 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 3960 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크에 50 g/분의 유속으로 적하하여, 42/119 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

비교예 3

인돌마이신 함유 위장점막 부착제 제조

수소첨가 카스터 오일 (Lubri wax 101(상표명), 프레운드 인더스트리사) (40.0 g) 및 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 (HB-310(상표명), 사까모또 야꾸힝 고교사) (30.0 g) 의 혼합물을 85 ℃ 에서 용융하였다. 이 용융물에 인돌마이신 10.0 g, 아크릴 중합체 (HIVISWAKO 104(상표명), 와꼬 준야꾸 가가꾸사) 10.0 g 및 히드록시프로필전분 (HPS, 프레운드 인더스트리사) 10.0 g 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 85 ℃ 일정 온도에서 2 시간 동안 교반하여 분산시켰다. 이 용융 혼합물을 3960 rpm 으로 회전하는 15 ㎝ (직경) 알루미늄 디스크에 50 g/분의 유속으로 적하하여, 42/119 메쉬의 구형 미세 과립제를 수득하였다.

시험예 3

인돌마이신 함유 위장점막 부착제의 생체 내 항-헬리코박터 필로리 효과

HP 로 감염된 쥐 (Crj: ICR) 에 실시예 16, 17 및 18 에서 수득된 인돌마이신 함유 위장점막 부착제 (표 3 에서 IDM-AdMMS-16, -17 및 -18), 비교예 2 및 3 에서 수득된 인돌마이신 함유 위장점막 부착제 (표 3 에서 IDM-AdMMS-C2 및 C3) 을 각각 1 일 2 회, 인돌마이신으로서 30 ㎎/㎏ 의 투여량으로 하루 동안 경구 투여하였다. 최종 투여 16 시간 후, 위를 절개하고 위벽을 호모게나이제이션하여 계단희석액을 HP 선택성 배지 상에 도말하였다. 접종된 배지를 미호기 조건 하 37 ℃ 에서 4 일 동안 배양하고, 생존 셀 수를 세었다. 결과를 표 3 에 나타낸다.

[표 3]

제제	투여량 (㎎/㎏)	제거율
	인돌마이신	제거/총 (%)
IDM-AdMMS-C2	30	0/6 (0)
IDM-AdMMS-C3	30	0/6 (0)

IDM-AdMMS-16	30	2/6 (33)
IDM-AdMMS-17	30	1/7 (14)
IDM-AdMMS-18	30	4/11 (36)

PCS 및 HPS-101 을 함유하는 IDM 함유 위장 점막 부착제와 비교할 때, LH-31(상표명), LH-22 및 커르들란을 함유하는 IDM 함유 위장 점막 부착제가 높은 항-HP 활성을 나타냈다.

시험예 4

인돌마이신 함유 위장 점막 부착제의 생체 내 항-헬리코박터 필로리 효과

HP 로 감염된 몽골 게르빌 (MON/Jms/Gbs) 에 실시예 13 에서 수득한 인돌마이신 함유 위장 점막 부착제 (표 4 의 IDM-AdMMS-13) 또는 인돌마이신 함유 0.5 % 메틸셀룰로오스 현탁제 (표 4 의 IDM-현탁제) 를 각각 AdMMS 의 경우 인돌마이신으로서 1 ㎎/㎏ 또는 현탁제의 경우 인돌마이신으로서 10 ㎎/㎏ 의 투여량으로 7 일 동안 1 일 2 회 경구 투여하였다. 최종 투여 16 시간 후 위를 절개하고, 위벽을 호모게나이제이션하여 계단희석액을 HP 선택성 배지 상에 도말하였다. 접종된 배지는 37 ℃ 미호기 조건 하 4 일 동안 배양하고, 생존 셀 수를 세었다. 결과를 표 4 에 나타낸다.

[표 4]

제제	투여량 (㎎/㎏)	제거율
	인돌마이신	제거/총 (%)
대조구	0	0
IDM-현탁제	10	100
IDM-AdMMS-13	1	100

인돌마이신 함유 위장 점막 부착제는 현탁제 양의 1/10 투여시, 동등한 항-HP 효과를 나타냈다.

산업상이용가능성

본 발명의 점막 약물계는 그 자체가 위장 점막에 부착되고/되거나 위에 체류하여 잠재된 박테리아성 제거 및 활성을 극대화하여 항-HP 제를 방출시킬수 있어, H. pylori 감염 처리에 크게 유용하다. 또한, H. pylori 관련 각종 위장 질병 (예, 위염, 위궤양, 십이지장 궤양 등) 의 예방 및 치료에 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

물로써 점성이 될 수 있는 점성제를 팽창시키는 물질을 포함하는 위장 점막 부착성 약제 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 물질이 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스인 약제 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질을 포함하는 매트릭스인 약제 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스가 분산된 약제 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 과립 형태인 약제 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 항-헬리코박터 필로리(Helicobacter pylori) 제제인 약제 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 항미생물 제제인 약제 조성물.

청구항 8

제 2 항에 있어서, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스의 히드록시프로폭시 함량이 약 7.0 내지 약 13.0 %인 약제 조성물.

청구항 9

제 3 항에 있어서, 지질이 수소첨가 카스터 오일인 약제 조성물.

청구항 10

제 3 항에 있어서, 폴리글리세롤 지방산 에스테르가 탄소수 약 8 내지 약 40 의 지방산을 갖는 중합화도 약 2 내지 약 20 의 폴리글리세롤의 에스테르인 약제 조성물.

청구항 11

제 3 항에 있어서, 사용된 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질의 양이 조성물 총 중량에 대해 약 20 내지 약 95 중량% 인 약제 조성물.

청구항 12

제 3 항에 있어서, 사용된 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질의 양이 조성물 내 활성 성분에 대해 약 0.1 내지 약 100 중량배인 약제 조성물.

청구항 13

제 3 항에 있어서, 매트릭스 내에 점성제를 포함하는 약제 조성물.

청구항 14

제 12 항에 있어서, 사용된 점성제의 양이 조성물 총 중량에 대해 약 0.5 내지 약 45 중량% 인 약제 조성물.

청구항 15

제 3 항에 있어서, 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 HLB 수가 약 1 내지 약 9 인 약제 조성물.

청구항 16

제 6 항에 있어서, 사용된 항-헬리코박터 필로리 물질의 양이 조성물 총 중량에 대해 약 10 내지 약 50 중량% 인 약제 조성물.

청구항 17

제 3 항에 있어서, 매트릭스가 점성제를 포함하는 코팅 물질로 코팅되는 약제 조성물.

청구항 18

제 13 항 또는 제 17 항에 있어서, 점성제가 아크릴성 중합체 또는 그의 염인 약제 조성물.

청구항 19

제 6 항에 있어서, 항-헬리코박터 필로리 물질이 아목시실린인 약제 조성물.

청구항 20

제 6 항에 있어서, 항-헬리코박터 필로리 물질이 N-(디아미노포스피닐)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드인 약제 조성물.

청구항 21

제 6 항에 있어서, 항-헬리코박터 필로리 물질이 트립토파닐-t-RNA 합성 억제제인 약제 조성물.

청구항 22

제 6 항에 있어서, 항-헬리코박터 필로리 물질이 옥사졸론 유도체인 약제 조성물.

청구항 23

제 6 항에 있어서, 항-헬리코박터 필로리 물질이 인돌마이신인 약제 조성물.

청구항 24

커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는, 위장 점막 부착성 조성물의 위장 점막 부착 활성 촉진제.

청구항 25

커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 사용하여 위장 점막 부착 활성을 촉진시키는 방법.

청구항 26

위장 점막 부착성 조성물의 위장 점막 부착 활성 촉진제로서의 커르들란 및/또는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스의 용도.

청구항 27

제 6 항에 있어서, 헬리코박터 필로리 관련 질병의 예방, 치료 또는 재발 방지를 위한 조성물인 약제 조성물.

청구항 28

제 3 항에 있어서, (ⅰ) 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, (ⅱ) 아크릴성 중합체 또는 그의 염, (ⅲ) 폴

리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질, 및 (iv) 항-헬리코박터 필로리 물질을 포함하는 약제 조성물.

청구항 29

제 28 항에 있어서, (i) 저치환 히드록시프로필셀룰로오스의 히드록시프로폭시 함량이 약 7.0 내지 약 13.0 % 이며, (ii) 아크릴성 중합체의 분자량이 약 20 $\times 10^4$ 내지 약 600 $\times 10^4$ 이며, (iii) 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질이 테트라글리세롤 폴리리시놀레이트이고, (iv) 항-헬리코박터 필로리 물질이 인돌마이신인 약제 조성물.

청구항 30

제 3 항에 있어서, (i) 히드록시프로폭시 함량이 약 7.0 내지 약 13.0 % 인 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 약 1 내지 약 20 중량부, (ii) 분자량이 약 20 $\times 10^4$ 내지 약 600 $\times 10^4$ 인 아크릴성 중합체 또는 그의 염 약 1 내지 약 20 중량부, (iii) 베헨산 헥사(테트라)글리세리드 및/또는 테트라글리세롤 폴리리시놀레이트 약 40 내지 약 90 중량부, 및 (iv) 인돌마이신 약 5 내지 약 40 중량부를 포함하는 약제 조성물.