



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월07일

(11) 등록번호 10-2777246

(24) 등록일자 2025년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/606 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/286 (2013.01)

A61K 31/606 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7020598

(22) 출원일자(국제) 2019년12월05일

심사청구일자 2022년04월20일

(85) 번역문제출일자 2021년07월01일

(65) 공개번호 10-2021-0100666

(43) 공개일자 2021년08월17일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/083912

(87) 국제공개번호 WO 2020/115257

국제공개일자 2020년06월11일

(30) 우선권주장

18211141.9 2018년12월07일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

WO2018005606 A1

WO2017138877 A1

KR1020150004910 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

틸로츠 파마 아게

스위스 씨에이치-4310 라인펠덴, 바즐레호스트라쎄 15

(72) 발명자

바름 펠리페

스위스 4310 라인펠덴 바즐레호스트라쎄 15 티로츠 파마 아게 내

브라보 곤잘레스 로베르토 카를로스

스위스 4310 라인펠덴 바즐레호스트라쎄 15 티로츠 파마 아게 내

(74) 대리인

특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 12 항

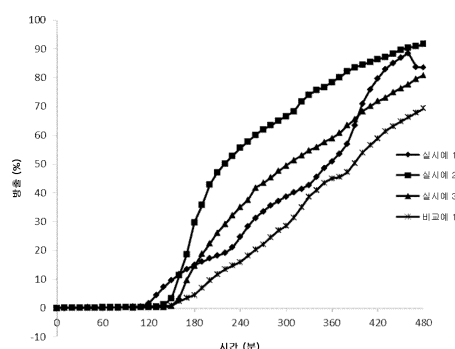
심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **결장 약물 운반 제형**

(57) 요약

약물 및 선택적으로 장으로 방출하기 위한 지연 방출 코팅을 함유하는 코어를 포함하는 지연 방출 약물 제형에서, 결장에서 약물의 방출은 상기 코어 및 외부 층 사이의 알칼리성 가운데 층의 존재에 의해 방해되지 않는다. 상기 지연 방출 코팅은 내부 코팅 및 선택적으로 단리 층을 포함한다. 상기 외부 코팅은 전분, 아밀로오스, 아밀로펙틴, 키토산, 콘드로이틴 설페이트, 시클로텍스트린, 텍스트란, 폴루란, 카라기난, 스크레로글루칸, 키틴, 쿠르둘란, 및 레반으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결장 효소에 의해 분해가능한 효소적으로 분해가능한 폴리사카라이드; 및 약 pH 6 이상에서 pH 역치를 갖는 필름-형성 장용 폴리머;의 혼합물을 포함하며, 상기 효소적으로 분해가능한 폴리사카라이드 및 장용 폴리머는 상기 외부 코팅에 60:40 초과로 존재한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/2846 (2013.01)

A61K 9/2853 (2013.01)

A61K 9/2866 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

약물, 및 선택적으로 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)를 포함하는 단리 층을 포함하는 코어; 및
상기 코어에 대한 외부 코팅;을 포함하는 대상체의 결장으로 약물을 운반하기 위한 경구 투여용 지연 방출 약물 제형으로서,

상기 외부 코팅은 결장 효소의 공격에 예민한 효소적으로 분해가능한 전분; 및 1:2의 산:에스테르 비 및 pH 7의 pH 역치를 갖는 필름-형성 장용 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 코-폴리머;의 혼합물을 포함하고,

상기 효소적으로 분해가능한 전분 및 장용 코-폴리머는 65:35 내지 90:10 범위의 중량 비로 상기 외부 코팅에 존재하고; 및

상기 외부 코팅은 코팅되지 않은 코어, 또는 존재한다면, 단리 층의 표면과 직접 접촉하는 지연 방출 약물 제형.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 효소적으로 분해가능한 전분 및 장용 코-폴리머는 70:30 내지 80:20 범위의 중량 비로 상기 외부 코팅에 존재하는 지연 방출 약물 제형.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 효소적으로 분해가능한 전분 및 장용 코-폴리머는 75:25의 중량 비로 상기 외부 코팅에 존재하는 지연 방출 약물 제형.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 장용 코-폴리머는 장용 코-폴리머의 건조 중량 기준으로 4 mg/cm^2 내지 6 mg/cm^2 범위의 양으로 상기 외부 코팅에 존재하는 지연 방출 약물 제형.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 장용 코-폴리머는 장용 코-폴리머의 건조 중량 기준으로 5 mg/cm^2 의 양으로 상기 외부 코팅에 존재하는 지연 방출 약물 제형.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 코어는 상기 단리 층을 포함하는 지연 방출 약물 제형.

청구항 7

약물, 및 선택적으로 HPMC를 포함하는 단리 층을 포함하는 코어를 형성하는 단계; 및

상기 코어를 결장 효소의 공격에 예민한 효소적으로 분해가능한 전분; 및 용매에서 1:2의 산:에스테르 비 및 pH 7의 pH 역치를 갖는 필름-형성 장용 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 코-폴리머;를 포함하는 외부 코팅 제조물로 직접 코팅하여 외부 코팅된 코어를 형성하는 단계;를 포함하는 청구항 1에 청구된 결장으로 약물을 운

반하기 위한 경구 투여용 지연 방출 약물 제형의 생산 방법으로서,

상기 효소적으로 분해가능한 전분 및 장용 코-폴리머는 65:35 내지 90:10 범위의 중량 비로 상기 외부 코팅 제조물에 존재하는 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

처음에 상기 코어를 용매에서 HPMC를 포함하는 단리 층 코팅 제조물로 코팅하여 외부 코팅 제조물로 코팅하기 위한 단리된 코어를 형성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 9

청구항 7에 있어서,

상기 효소적으로 분해가능한 전분 및 장용 코-폴리머는 70:30 내지 80:20 범위의 중량 비로 상기 외부 코팅 제조물에 존재하는 방법.

청구항 10

청구항 7에 있어서,

상기 효소적으로 분해가능한 전분 및 장용 코-폴리머는 75:25의 중량 비로 상기 외부 코팅 제조물에 존재하는 방법.

청구항 11

청구항 7에 있어서,

상기 코어는 장용 코-폴리머의 건조 중량 기준으로 장용 코-폴리머가 4 mg/cm^2 내지 6 mg/cm^2 범위의 양으로 상기 코어 상에 코팅될 때까지 상기 외부 코팅 제조물로 코팅되는 방법.

청구항 12

청구항 7에 있어서,

상기 코어는 장용 코-폴리머의 건조 중량 기준으로 장용 코-폴리머가 5 mg/cm^2 의 양으로 상기 코어 상에 코팅될 때까지 상기 외부 코팅 제조물로 코팅되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 약물을 포함하는 코어(core), 및 상기 코어에 대한 지연 방출 코팅을 갖는 경구 투여용 지연 방출 약물 제형(formulation)에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 결장으로 운반하기 위한 약물을 위한 지연 방출 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 장으로 약물을 표적화하는 것은 잘 알려져 있으며, 백년 이상 동안 알려져 왔다. 결장이 국소 치료법 또는 전신 치료를 달성하기 위한 수단으로 이용될 수 있기는 하지만, 보통 약물의 표적은 소장이다. 약물에 대한 코팅의 요구조건은 표적 부위에 따라 상이하다. 결장에 도달하기 위하여, 약물은 소장을 통해 통과할 필요가 있고, 따라서 결장에 약물을 방출하기 위한 의도인 지연 방출 코팅은 소장에서 약물을 방출하지 않는 것이 요구조건이다.

[0003] 소장에서 방출하기 위한 코팅된 생성물은 보통 pH 의존적 방식으로 용해 또는 붕해하는 폴리머 코팅을 사용한다. 위의 낮은 pH 환경에서, 폴리머 코팅은 불용성이다. 그러나, 소장에 도달하면, pH는 5 이상으로 오르고, 폴리머 코팅은 용해 또는 붕해한다. 보통 사용되는 코팅은 이온화가능한 카르복시기를 함유하는 것이다. 더 높은 pH 레벨에서, 카르복시기는 이온화되어서, 폴리머 코팅이 붕해 또는 용해하게 한다. 사용되는 이러한 타입

의 보통의 폴리머는 Eudragit[®] L 및 Eudragit[®] S를 포함한다.

- [0004] 약물의 더 이른 방출을 보장함으로써 소장에서의 방출을 개선하는 다양한 방법이 알려져 있다. US2008/0200482는 봉해가 일어나는 곳의 pH를 감소시키기 위해 카르복시기를 부분적으로 중화시키는 다수의 참고문헌 중 하나이다. W02008/135090는 부분적으로 중화된 물질의 내부 코팅 및 중화가 적거나 없는 외부 코팅을 갖는 정제를 개시한다. 이것은 위로부터 전달될 때 더 이른 시점에서의 봉해를 야기한다고 한다.
- [0005] 결장에서의 약물의 방출은 전형적으로 대안적 접근법을 필요로 한다. 결장은 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 변비, 설사, 감염 및 암종을 포함하는 다수의 질환 상태에 예민하다. 이러한 증상에서, 결장에 대한 약물의 표적화는 처치의 치료적 효과를 최대화할 것이다. 결장은 또한 전신 순환 내로 약물을 진입하기 위한 포털(portal)로 이용될 수 있다. 전구-약물뿐만 아니라 제형화된 투여형(dosage form)을 포함하는 다양한 제형이 결장으로 약물을 운반하기 위해 개발되었으며, 한번 입증된 개념이 다른 약물에도 적용될 수 있기 때문에 후자가 보다 대중적이다.
- [0006] 결장의 높은 박테리아 개체군(population)은 또한 소화가능한 캐리어 물질로서 상주 결장 박테리아에 의해 생산되는 많은 효소의 기질을 구성하는 자연 발생형 폴리사카라이드를 사용함으로써 결장 약물 운반 투여형을 개발하는데 이용되어 왔다. 상기 물질은 상부 위장(gastrointestinal) 영역을 온전하게 통과할 수 있지만, 결장 내로 진입시 소화된다. 예로는 전분, 아밀로오스, 아밀로펙틴, 펙틴, 키토산, 갈락토만난 및 구아 검을 포함한다.
- [0007] 결장 약물 운반에 대한 상기 박테리아 효소 접근법에서 폴리사카라이드를 이용하는 한가지 주된 매력은 사용되는 물질이 적어도 식품 등급이고, 따라서 인간에서 사용하기에 안전할 것이라는 점이다. 이것은 대개 코팅으로 적용되거나 매트릭스 캐리어로서 코어 물질에 포함되며, 결장 내로 진입시 결장 박테리아 효소에 의해 소화되어 부하된 약물의 방출을 유도한다. 아밀로오스 코팅을 도입하는 이러한 제형의 예는 EP0343993A(BTG International Limited)에 개시되어 있다.
- [0008] 그러나, 자연 발생형 물질을 이용하는 주된 한계는 이것이 수성 매체에서 과도하게 팽창하여서 상부 위장 영역에서 부하된 약물의 침출을 유도한다는 점이다. 이러한 문제를 피하기 위하여, 상기 자연 발생형 물질은 다양한 수-불용성 물질과의 혼합물로서 이용되어 왔다.
- [0009] EP0502032A(British Technology Group Ltd)는 활성 화합물을 포함하는 정제용으로 필름-형성 셀룰로오스 또는 아크릴레이트 폴리머 물질 및 비결정형 아밀로오스를 포함하는 외부 코팅을 사용하는 것을 개시한다. 사용되는 폴리머 물질은 pH 비의존적 방출 폴리머 물질이다.
- [0010] [Journal of Controlled Release]의 논문(Milojevic *et al*; 38; (1996); 75-84)은 아밀로오스 팽창을 제어하기 위하여 다양한 불용성 폴리머를 아밀로오스 코팅 내로 포함시키는 것에 관한 연구 결과를 발표한다. 다양한 셀룰로오스 및 아크릴레이트계 코-폴리머가 평가되었고, 상업적으로 이용가능한 에틸 셀룰로오스(Ethocel[®])가 팽창을 가장 효과적으로 제어하는 것으로 나타났다. Eudragit[®] L100의 pH 의존적 가용성 코팅은 아밀로오스로 내부 코팅된 후 Eudragit[®] L 100의 외부 코팅으로 코팅된 생체활성물을 포함하는 다층 시스템에서만 도입된다.
- [0011] 추가적인 아밀로오스계 코팅 조성물은 W099/21536A(BTG International Limited)에 개시되어 있다. 상기 코팅 조성물은 아밀로오스 및 수-불용성 셀룰로오스 또는 아크릴레이트 폴리머 물질로부터 형성되는 수-불용성 pH 비의존적 필름-형성 폴리머의 혼합물을 포함한다.
- [0012] W099/25325A(BTG International Limited)는 또한 아밀로오스 및 (바람직하게는) 에틸 셀룰로오스 또는 대안적으로는 불용성 아크릴레이트 폴리머를 포함하는 지연 방출 코팅을 개시한다. 상기 코팅 조성물은 또한 가소제를 포함하고, 상기 방법은 60℃를 초과하는 온도에서 불안정한 활성 물질을 포함하는 투여형의 제조에 있어서의 특별한 적용분야를 발견하는데, 그 이유는 상기 조성물은 이것보다 낮은 온도에서 형성되기 때문이다.
- [0013] W003/068196A(Alizyme Therapeutics Ltd)는 유리질 아밀로오스, 에틸 셀룰로오스 및 디부틸 세바케이트를 포함하는 생체활성 프레드니솔론 나트륨 메타설포벤조에이트에 대한 특정 지연 방출 코팅을 개시한다.
- [0014] 지연 방출 코팅에서 비결정형 아밀로오스 이외의 폴리사카라이드를 사용하는 것은 GB2367002(British Sugar PLC)에 개시되어 있다. 예로는 구아 검, 카라야 검, 검 트라가칸트 및 잔탄 검을 포함한다. 상기 폴리사카라이드의 미세입자는 예를 들면 셀룰로오스 유도체, 아크릴성 폴리머 또는 리그닌으로부터 형성되는 수-불용성 필름-형성 폴리머 매트릭스에 분산된다.

- [0015] W001/76562A(Tampereen Patenttitoimisto Oy)는 그 방출을 조절하기 위하여 약물 및 키토산(키틴으로부터 수득된 폴리사카라이드)을 함유하는 경구형 약학적 제형을 개시한다. 상기 약물 및 키토산은 과립화되고 이후 선택적으로 정제화된 동질적인 기계적 분말 혼합물 내로 혼합된다. 상기 과립화는 장용 폴리머(예컨대, 메타크릴산의 코폴리머)를 이용해 수행될 수 있거나, 상기 과립은 다공성 장용 코팅으로 제공될 수 있다.
- [0016] W02004/052339A(Salvona LLC)는 pH-민감성 마이크로-구체(sphere)에 캡슐화된 약물을 포함하는 고체 소수성 나노-구체의 자유-유동 분말인 pH 의존적 약물 방출 시스템을 개시한다. 상기 나노-구체는 왁스 물질, 및 폴리사카라이드와 같은 수-민감성 물질과 조합된 pH-민감성 폴리머(예컨대, Eudragit[®] 폴리머)로부터 형성된 pH-민감성 마이크로-구체와 조합된 약물로부터 형성된다.
- [0017] [European Journal of Pharmaceutical Sciences]에서의 논문(Akhgari *et al*; 28; March 2006; 307-314)은 이눌린의 팽창을 제어하기 위하여 그 중에서도 소정의 폴리메타크릴레이트 폴리머를 사용하는 연구 결과를 발표한다. 테스트된 폴리메타크릴레이트 폴리머는 Eudragit[®] RS; Eudragit[®] RL; Eudragit[®] RS 및 Eudragit[®] RL의 1:1 혼합물; Eudragit[®] FS; 및 Eudragit[®] RS 및 Eudragit[®] S의 1:1 혼합물;이었다.
- [0018] US5422121(Rohm GmbH)은 필름-형성 폴리머와 혼합된 결정에서 분해되는 폴리사카라이드를 포함하는 셸(shell) 물질 내부에 둘러싸인 적어도 하나의 활성 성분을 함유하는 코어를 갖는 경구 투여형을 개시한다. 폴리사카라이드 대 필름 형성 폴리머의 중량 비는 1:2 내지 5:1, 바람직하게는 1:1 내지 4:1이다. 코어로부터 활성 성분의 조기(premature) 확산은 위 저항성 단리 층을 이용하여 억제될 수 있다. 상기 참고문헌은 그 중에서도 Eudragit[®] L30D의 내부 단리 층과 Eudragit[®] L30D 및 구아 검을 포함하는 외부 층을 갖는 정제(실시예 2) 및 Eudragit[®] S 100 및 구아 검의 코팅을 갖는 정제(실시예 5)를 예시한다.
- [0019] W096/36321A는 비사코딜을 함유하는 코어, 및 상기 코어에 대한 장용 폴리머 코팅을 포함하는 경구 투여형을 개시하며, 상기 코팅은 적어도 하나의 내부 코팅 층 및 외부 코팅 층을 포함한다. 각각의 내부 코팅 층은 약 5 내지 약 6.3의 pH에서 수성 매체에 용해되기 시작하는 장용 폴리머이고, 상기 외부 코팅 층은 약 6.8 내지 약 7.2의 pH에서 수성 매체에 용해되기 시작하는 장용 폴리머이다. 상기 내부 층(들)을 위한 장용 폴리머 코팅 물질은 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트; 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트; 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트; 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트; 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트; 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1; 폴리(메타크릴산, 에틸 아크릴레이트) 1:1; 및 이들의 상용성 혼합물;로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0020] W02007/122374A는 pH 의존적 필름-형성 폴리머성 물질 및 전분과 같은 폴리사카라이드의 혼합물이 사용되는 결정 약물 운반 제형을 개시한다. 상기 제형은 약물의 지연 방출과 이후의 상대적으로 빠른 방출을 보이는 것으로 알려져 있지만, 상기 약물 방출이 결정에서 훨씬 더 빠른 것이 요망될 것이다.
- [0021] W02013/164315A는 pH 의존적 필름-형성 폴리머성 물질 및 전분과 같은 폴리사카라이드의 혼합물이 외부 층으로 사용되는 결정 약물 운반 제형을 개시한다. 장 유체 또는 위장 유체에 가용성인 가용성 내부 층이 사용된다.

발명의 내용

- [0022] 본 발명의 제1 측면에 따르면, 대상체의 결장으로 약물을 운반하기 위한 경구 투여용 지연 방출 약물 제형이 제공되며, 상기 제형은
- [0023] 약물, 및 선택적으로 단리 층을 포함하는 코어; 및
- [0024] 상기 코어에 대한 외부 코팅;을 포함하고,
- [0025] 상기 외부 코팅은 전분, 아밀로오스, 아밀로펙틴, 키토산, 콘드로이틴 설페이트, 시클로덱스트린, 텍스트란, 폴루란, 카라기난, 스크레로글루칸, 키틴, 쿠르둘란, 및 레반으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결정 효소에 의한 공격에 예민한 효소적으로 분해가능한 폴리사카라이드; 및 약 pH 6 이상에서 pH 역치를 갖는 필름-형성 장용 폴리머;의 혼합물을 포함하고,
- [0026] 상기 효소적으로 분해가능한 폴리사카라이드 및 장용 폴리머는 상기 외부 코팅에 60:40 초과와 비로 존재하고; 및
- [0027] 상기 외부 코팅은 코팅되지 않은 코어, 또는 존재한다면, 단리 층의 표면과 직접 접촉한다.

- [0028] W02013/164315A에 개시된 것과 같은 자연 방출 약물 제형은 모방된 절식 조건 하에 크렙스(Krebs) 버퍼(pH 7.4)에서 넓은 범위의 pH 의존적 물질에 대한 폴리스카라이드의 비에 걸쳐서 빠른 방출 프로필을 갖는 것으로 확인되었다. 그러나, 선택적인 단리 층, 내부 층 및 혼합된 물질의 외부 층을 갖는 제형의 형성은 잠재적으로 복잡하고 시간 소모가 많다.
- [0029] 놀랍게도 본 발명의 자연 방출 약물 제형은 유리하게는 원위 소장의 전해질 조성을 모방하는 크렙스 버퍼(pH 7.4)에서 내부 층에 대한 필요 없이 외부 코팅 층에 높은 폴리스카라이드 함량을 갖는 조성물에 대해 빠른 방출 프로필을 보임이 발견되었다. 이것은 부가 층을 갖는 비교 제형과 비교하여 생산 시간 및 비용 모두를 감소시키기 때문에 유리하다.
- [0030] 효소적으로 분해가능한 폴리스카라이드
- [0031] 폴리스카라이드는 대상체의 결장에서 발견되는 하나 이상의 효소에 의해 효소적으로 분해가능하다. 이러한 효소는 결장 박테리아에 의해 생산되며, 알파-아밀라아제, 베타-아밀라아제 및 이소-아밀라아제와 같은 아밀라아제; 아밀로폴루나아제, 글루코아밀라아제, 알파-글루코시다아제, 말토제닉(maltogenic)-아밀라아제, 글리코실트랜스퍼라아제 및 아밀로말타아제를 포함한다.
- [0032] 본 기술분야의 기술자는 보통의 일반적 지식의 일부를 포함하는 기술을 이용하여 특정 폴리스카라이드가 효소적으로 분해가능한지(즉, 결장 박테리아에 의한 공격에 예민한지) 여부를 결정할 수 있다. 예를 들면, 소정량의 해당 폴리스카라이드는 결장에서 발견되는 박테리아 유래의 효소를 함유하는 분석법에 노출될 수 있고, 시간에 따른 물질의 중량 변화가 측정될 수 있다.
- [0033] 효소적으로 분해가능한 폴리스카라이드는 전분; 아밀로오스; 아밀로펙틴; 키토산; 콘드로이틴 설페이트; 시클로텍스트린; 텍스트란; 폴루란; 카라기난; 스클레로글루칸; 키틴; 쿠르둘란, 레반 및 헤미셀룰로오스, 예컨대 자일란, 글루쿠로노자일란, 아라비노자일란, 글루코만남, 자일로글루칸으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 중, 전분; 아밀로오스; 아밀로펙틴; 키토산; 콘드로이틴 설페이트; 시클로텍스트린; 및 카라기난이 바람직하다. 특히 바람직한 폴리스카라이드는 전분이다.
- [0034] 전분은 대개 자연 공급원, 예컨대 곡물; 콩; 및 덩이줄기;로부터 추출된다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 전분은 전형적으로 식품 등급 전분이며, 쌀 전분; 밀 전분; 옥수수(또는 메이즈) 전분; 완두 전분; 감자 전분; 고구마 전분; 타피오카 전분; 수수 전분; 사고(sago) 전분; 및 쥬 뿌리 전분;을 포함한다. 메이즈 전분을 사용하는 것이 아래에 예시된다.
- [0035] 전분은 전형적으로 2가지 상이한 폴리스카라이드, 다시 말해 아밀로오스 및 아밀로펙틴의 혼합물이다. 상이한 전분은 상기 2가지 폴리스카라이드를 상이한 비율로 가질 수 있다. 가장 자연적인(미변형된) 메이즈 전분은 약 20 wt% 내지 약 30 wt%의 아밀로오스와 적어도 실질적으로 아밀로펙틴으로 구성된 나머지를 갖는다.
- [0036] 적합한 전분은 "고-아밀로오스" 및 "저-아밀로오스" 전분을 포함한다. 고-아밀로오스 전분이 특히 바람직하다.
- [0037] "고-아밀로오스" 전분은 적어도 50 wt%의 아밀로오스를 갖는 전분이다. 특히 적합한 전분은 약 50 wt% 내지 약 75 wt%, 바람직하게는 약 50 wt% 내지 약 70 wt%, 보다 바람직하게는 약 50 wt% 내지 약 65 wt%, 가장 바람직하게는 약 50 wt% 내지 약 60 wt%, 예컨대 약 55 wt%의 아밀로오스를 갖는다.
- [0038] "저-아밀로오스" 전분은 50 wt% 미만의 아밀로오스 및 적어도 50 wt%의 아밀로펙틴, 예컨대 최대 75 wt%의 아밀로펙틴, 심지어 최대 99 wt%까지의 아밀로펙틴을 갖는 전분이다.
- [0039] 본 발명에서 사용하기에 적합한 전분은 전형적으로 적어도 0.1 wt%, 예컨대 적어도 10 wt% 또는 15 wt%, 바람직하게는 적어도 35 wt%의 아밀로오스를 갖는다. 이러한 전분은 99.9 wt% 이하, 예컨대 90 wt% 또는 85 wt% 이하, 바람직하게는 65 wt% 이하의 아밀로펙틴을 갖는다. 이러한 전분은 최대 약 99 wt%의 아밀로오스 및 1 wt% 이상의 아밀로펙틴을 가질 수 있다.
- [0040] 본 발명에서 사용하기에 적합한 전분은 최대 100%의 아밀로펙틴, 보다 전형적으로는 약 0.1 wt% 내지 약 99.9 wt%의 아밀로펙틴을 가질 수 있다. 상기 전분은, 예를 들어, 미변형된 찹옥수수 전분일 수 있다. 이것은 전형적으로 약 100%의 아밀로펙틴을 포함한다.
- [0041] 바람직한 전분은 50 wt% 이하의 아밀로펙틴을 갖는다. 특히 적합한 전분은 약 25 wt% 내지 약 35 wt%의 아밀로펙틴, 예컨대 약 30 wt%의 아밀로펙틴을 갖는다.
- [0042] 본 기술분야의 기술자는 임의의 해당 전분에서 아밀로오스 및 아밀로펙틴의 상대적 비율을 결정할 수 있다. 예

를 들면, 근-적외선(NIR) 분광법은 공지된 양의 2가지 성분의 실험실-생산된 혼합물을 이용한 NIR에 의해 수득된 교정 곡선을 이용하여 전분의 아밀로오스 및 아밀로펙틴 함량을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 추가로, 전분은 아밀로글루코시다아제를 이용하여 글루코오스로 가수분해될 수 있다. 효소에 의해 촉매된 일련의 인산화 및 산화 반응의 결과 환원된 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트(NADPH)가 형성된다. 형성된 NADPH의 함량은 원래의 글루코오스 함량과 화학량론적이다. 이러한 절차를 위한 적합한 테스트 키트가 이용가능하다(예컨대, R-Biopharm GmbH, Germany). 사용될 수 있는 다른 방법은 코팅을 박테리아 효소, 예컨대 α -아밀라아제에 의해 소화시켜서 모세관 컬럼을 이용한 기체-액체 크로마토그래피에 의해 정량될 수 있는 단쇄 지방산(SCFA)을 생성하게 하는 것을 수반한다.

[0043] 바람직한 전분은 그 유리질 형태의 아밀로오스를 갖지만, 그 비결정형 형태의 아밀로오스도 또한 본 발명과 접목되어 사용될 수 있다.

[0044] 바람직한 전분은 "기성품(off-the-shelf)" 전분, 즉 본 발명의 문맥에서 사용하기 이전에 가공을 필요로 하지 않는 전분이다. 특히 적합한 "고-아밀로오스" 전분의 예는 Eurylon[®] 6(또는 VI) 또는 Amylo N-400(Roquette, Lestrem, France), 또는 Amylogel 03003(Cargill, Minneapolis, USA)을 포함하며, 이들 모두는 약 50 내지 약 75 wt%의 아밀로오스를 갖는 메이즈 전분의 예이다.

[0045] 필름-형성 장용 폴리머

[0046] 필름-형성 장용 폴리머는 pH 민감성이며, 약 pH 6 이상에서 pH 역치를 갖는다. 상기 "pH 역치"는 수성 매체에서 그 미만에서는 불용성이고, 수성 매체에서 그 이상에서는 가용성인 pH이다. 따라서, 주위 매체의 pH는 상기 장용 폴리머의 용출을 촉발하고, 상기 장용 폴리머는 pH 역치 미만에서는 전혀(또는 실질적으로 전혀) 용해되지 않는다. 주위 매체의 pH가 pH 역치에 도달(또는 상회)하면, 상기 장용 폴리머는 가용성이 된다.

[0047] "불용성"은, 본 발명자들은 해당 pH에서 용해되기 위하여 1 g의 폴리머성 물질이 10,000 ml 초과 용매, 또는 "주위 매체"를 필요로 함을 의미한다.

[0048] "가용성"은, 본 발명자들은 해당 pH에서 용해되기 위하여 1 g의 폴리머성 물질이 10,000 ml 미만, 바람직하게는 5,000 ml 미만, 보다 바람직하게는 1,000 ml 미만, 보다 더 바람직하게는 100 ml 미만 또는 10 ml의 용매 또는 주위 매체를 필요로 함을 의미한다.

[0049] "주위 매체"는 바람직하게는 위장관 내의 매체, 예컨대 위액 또는 장액을 의미한다. 대안적으로, 상기 주위 매체는 위장관 내의 매체의 시험관내 등가물일 수 있다.

[0050] 위액의 정상 pH는 대개 pH 1 내지 3의 범위이다. 상기 장용 폴리머는 pH 6 미만에서는 불용성이고 약 pH 6 이상에서는 가용성이며, 따라서 대개 위액에서는 불용성이다.

[0051] 장 유체의 pH는 사람마다 다양할 수 있지만, 건강한 인간에서는 일반적으로 십이지장에서 약 pH 5 내지 6, 공장 에서 약 6 내지 8, 회장에서 약 7 내지 8, 및 결장에서 약 6 내지 8이다. 상기 장용 폴리머는 바람직하게는 약 6.5의 pH 역치를 가지며, 즉 pH 6.5 미만에서는 불용성이고 약 pH 6.5 이상에서는 가용성이며, 보다 바람직하게는 약 7 이상의 pH 역치를 가지며, 즉 pH 7 미만에서는 불용성이고 약 pH 7 이상에서는 가용성이다. 상기 장용 폴리머는 전형적으로 약 pH 8 이하, 예컨대 약 pH 7.5 이하, 바람직하게는 약 pH 7.2 이하의 pH 역치를 갖는다. 바람직하게는, 상기 장용 폴리머는 결장에서 발견되는 pH의 범위 내에서 pH 역치를 갖는다.

[0052] 폴리머가 가용성이 되는 pH 역치는 본 기술분야의 기술자에게 보통의 일반적 지식의 일부가 되는 간단한 적정 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0053] 적합한 장용 폴리머는 수성 매체에서 이온화가능하여 음이온을 형성하는 기를 함유한다. 이러한 폴리머는 본 기술분야에서 "음이온성" 폴리머로 알려져 있다. 적합한 음이온성 폴리머는 폴리카복시산 폴리머, 즉 장 유체와 같은 수성 매체에서 이온화가능하여 카복실레이트 음이온을 형성하는 복수의 카복시산 작용기를 함유하는 폴리머 또는 코-폴리머를 포함한다. 주위 매체의 pH가 증가할 때, 카복실레이트 음이온이 되는 카복시산기의 비율이 증가하고, 이로 인해 폴리머의 용해도가 증가한다.

[0054] 상기 필름-형성 장용 폴리머는 전형적으로 폴리메타크릴레이트 폴리머, 셀룰로오스 폴리머 또는 폴리비닐계 폴리머이다. 적합한 셀룰로오스 폴리머의 예는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP); 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS)를 포함한다.

[0055] 특히 적합한 장용 폴리머는 (메타)아크릴산 및 (메타)아크릴산 C₁₋₄ 알킬 에스테르의 코-폴리머, 예를 들면, 메

타크릴산 및 메타크릴산 메틸 에스테르의 코폴리머를 포함한다. 이러한 폴리머는 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 코-폴리머로 알려져 있다. 코-폴리머 내의 카르복시산기 대 메틸 에스테르기의 비("산:에스테르 비")는 상기 코-폴리머가 가용성인 pH를 결정한다. 상기 산:에스테르 비는 약 2:1 내지 약 1:3, 예컨대 약 1:1, 또는 바람직하게는 약 1:2일 수 있다. 바람직한 음이온성 코-폴리머의 분자량(MW)은 대개 약 120,000 내지 150,000 g/mol, 바람직하게는 약 125,000 g/mol 또는 약 135,000 g/mol이다.

[0056] 바람직한 음이온성 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 코-폴리머는 약 125,000 g/mol의 분자량을 갖는다. 이러한 폴리머의 적합한 예는 약 1:1의 산:에스테르 비 및 약 pH 6의 pH 역치를 갖거나, 또는 약 1:2의 산:에스테르 비 및 약 pH 7의 pH 역치를 갖는다.

[0057] 약 125,000 g/mol의 분자량, 약 1:1의 산:에스테르 비 및 약 pH 6의 pH 역치를 갖는 적합한 음이온성 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 코-폴리머의 구체적인 예는 Eudragit[®] L의 상표명 하에 판매된다. 상기 폴리머는 분말의 형태(Eudragit[®] L 100), 또는 유기 용액(12.5%)(Eudragit[®] L 12.5)으로서 이용가능하다.

[0058] 적합한 음이온성 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 코-폴리머의 다른 구체적인 예는 수성 분산물(30%)의 형태로 이용가능하며, Eudragit[®] FS 30 D의 상표명 하에 판매된다.

[0059] 상기 Eudragit[®] 코-폴리머는 Evonik GmbH(Darmstadt, Germany)에 의해 제조 및/또는 유통된다.

[0060] 필름-형성 장용 폴리머의 혼합물은 적절하게 이용될 수 있다. 예를 들면, 상기 장용 폴리머는 실제로 약 pH 6 이상의 pH 역치를 갖는 적어도 2가지 상이한 폴리머의 블렌드일 수 있다. 바람직하게는, 상기 블렌드 중의 폴리머는 상이한 폴리메타크릴레이트 폴리머이다. 상기 장용 폴리머가 약 pH 6 이상의 pH 역치를 갖는 2가지 상이한 폴리머의 블렌드인 구현예에서, 상기 폴리머는 약 1:99 내지 약 99:1, 예컨대 약 10:90 내지 약 90:10, 또는 25:75 내지 약 75:25, 또는 약 40:60 내지 약 60:40, 예를 들면 약 50:50의 폴리머 중량 비로 상기 블렌드에 존재할 수 있다.

[0061] 적합한 혼합물의 예는 혼합물, 예컨대 Eudragit[®] L 및 Eudragit[®] S의 1:1 혼합물을 포함할 것이다. 추가 예는 블렌드, 예컨대 Eudragit[®] S 및 Eudragit[®] FS의 50:50 블렌드를 포함할 것이다.

[0062] 의문을 피하기 위하여, 장용 폴리머를 형성하는 폴리머의 혼합물 또는 블렌드의 문맥에서 용어 "혼합물" 및 "블렌드"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.

[0063] 그러나, 특정 필름 형성 폴리머 물질, 예컨대 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 코-폴리머를 단독으로 사용하는 것이 바람직하다.

[0064] 제2 폴리머성 물질로서 Eudragit[®] S를 단독으로 사용하는 것이 특히 바람직하다.

[0065] 외부 코팅 층

[0066] 바람직한 구현예에서, 코어 상에 필름 코팅으로 적용되는 적절한 비의 2가지 적합한 폴리머의 혼합물은 위 및 소장에서 약물 방출을 적어도 최소화하고, 실질적으로 제거할 수 있는 것으로 나타났다. 결장에서 후속하는 약물 방출은 조합된 활성 생리학적 촉발, 즉 제2 물질, 특히 Eudragit[®] S의 용출, 및 제1 물질, 예컨대 전분 또는 아밀로오스의 소화에 의해 일어나는 것으로 여겨진다.

[0067] 상기 효소적으로 분해가능한 폴리사카라이드 대 필름-형성 장용 폴리머의 비율은 적어도 60:40이다. 전형적으로, 상기 비율은 99:1 미만이다. 상기 비율은 바람직하게는 약 65:25 내지 약 90:10, 보다 바람직하게는 약 70:30 내지 약 80:20, 가장 바람직하게는 약 75:25이다.

[0068] 선택적으로, 필름 형성을 위한 가소제(예컨대, 트리에틸 시트레이트) 및 향-점성제(예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트(GMS) 또는 탈크) 및 계면활성제(예컨대, 폴리소르베이트 80)로부터 선택되는 부형제와 같은 종래의 부형제는 외부 코팅 제조물의 최종 조성물의 최대 30 중량%까지의 양으로 포함될 수 있다.

[0069] 상기 코어의 외부 코팅의 두께는 전형적으로 약 10 μm 내지 약 300 μm 이다. 그러나, 특정 코팅의 두께는 코팅의 조성물 및 코어의 크기에 의존할 것이다. 예를 들면, 코팅의 두께는 상기 코팅 내의 폴리사카라이드의 양과 직접적으로 비례한다.

- [0070] 상기 외부 코팅이 고-아밀로오스 전분 및 Eudragit[®] S를 약 75:25의 비로 포함하는 구현예에서, 상기 코팅의 두께는 약 70 μm 내지 약 300 μm , 바람직하게는 약 150 μm 내지 약 250 μm 일 수 있다. 해당 코팅 조성물의 두께(μm 단위)는 코어의 크기에 의존한다.
- [0071] 상기 외부 코팅은 전형적으로 장용 폴리머의 건조 중량 기준으로 약 2 mg/cm² 내지 약 10 mg/cm², 예컨대 약 2 mg/cm² 내지 약 8 mg/cm², 또는 약 3 mg/cm² 내지 약 7 mg/cm², 또는 약 4 mg/cm² 내지 약 6 mg/cm², 또는 약 5 mg/cm² 내지 약 8 mg/cm², 또는 약 6 mg/cm² 내지 약 8 mg/cm², 또는 약 7 mg/cm² 내지 약 8 mg/cm², 예컨대 약 7.5 mg/cm²의 장용 폴리머의 코팅량을 갖는다. 전형적인 코어는 약 5×10^{-4} m 내지 약 25 mm의 직경을 갖는다.
- [0072] 상기 외부 코팅이 폴리스카라이드 및 장용 폴리머의 혼합물을 포함한다는 말은 활성 코어가 먼저 아밀로오스의 내부 코팅과 이후 Eudragit[®] L 100의 외부 코팅으로 코팅되는 공지된 다층 투여형(예를 들면, 전술한 [Milojevic *et al.*]에 개시됨)을 배제하기 위한 의도이다. 본 발명의 문맥에서, 이러한 다층 투여형은 전분 및 Eudragit[®] L 100의 혼합물을 포함하지 않는다.
- [0073] 상기 외부 코팅은 바람직하게는 폴리스카라이드 및 장용 폴리머의 혼합물의 단일 층이다.
- [0074] 선택적인 부가 층
- [0075] 본 발명의 외부 코팅 층은 코어의 표면과 직접 접촉하며, 즉 상기 외부 코팅 층은 약물 자체, 또는 코팅되지 않은 코어를 형성하는 약물 및 하나 이상의 부형제의 혼합물, 또는 단리된 코어, 즉 단리 층으로 코팅된 코어의 표면과 직접 접촉한다. 따라서, 본 발명의 제형은 코어의 일부로서, 즉 활성 코어의 표면과 외부 코팅 층의 사이에 부가적인 단리 층을 가질 수 있다.
- [0076] 상기 코어의 조성물이 상기 외부 코팅과 비상용성인 본 발명에 따른 제형이 있을 수 있다. 이런 경우, 상기 코어를 상기 외부 코팅으로부터 분리시키기 위한 단리 층을 포함하는 것이 요망될 수 있다. 예를 들면, 본 발명은 상기 코어가 상기 외부 코팅 층에서 음이온성 폴리머의 작용기를 변경할 수 있는 산성 기를 갖는 약물을 함유하는 구현예를 포괄한다. 산성 기를 갖는 약물의 예는 5-ASA일 것이다. 이런 경우, 전형적으로 단리 층을 포함하는 것이 적절할 것이다.
- [0077] 기술자에게 알려진 임의의 적합한 단리 층이 사용될 수 있다. 한 바람직한 구현예에서, 상기 단리 층은 필름-형성 비이온성 폴리머를 포함한다. 적합한 비이온성 폴리머는 메틸셀룰로오스(MC); 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC); 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC, 또는 하이프로멜로오스); 폴리(에틸렌옥사이드)-그래프트-폴리비닐알코올; 폴리비닐피롤리돈(PVP); 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 및 폴리비닐알코올(PVA);을 포함한다. 비이온성 셀룰로오스계 폴리머(예컨대, HPMC)가 바람직하며, PVA도 마찬가지이다. 비이온성 폴리머의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 특히 바람직한 혼합물은 HPMC 및 PEG이다. 상기 단리 층은 부가적으로 가소제를 포함할 수 있다. 적합한 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 트리아세틴 및 아세틸트리에틸 시트레이트를 비제한적으로 포함한다.
- [0078] 최종 광택 층이 본 기술분야에 알려진 것과 같이 상기 외부 코팅에 적용될 수 있다.
- [0079] 코어
- [0080] "코어"는 그 위에 외부 코팅이 적용되는 고체 바디(solid body)이다. 상기 코어는 임의의 적합한 투여형, 예를 들면, 정제, 펠렛, 과립, 미세입자, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 마이크로캡슐일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 코어는 정제 또는 캡슐이다.
- [0081] 상기 코어는 약물(들)을 포함한다. 상기 약물(들)은 코어의 바디 내부, 예를 들면 정제 또는 펠렛의 매트릭스 내부, 또는 캡슐 내부에 캡슐화된 내용물 내부에 함유될 수 있다. 대안적으로, 예를 들면 코어가 당과 같은 식용 물질의 비드이고, 예컨대 코어가 비드 또는 드라제와 비슷한 형태라면, 상기 약물은 코어에 적용된 코팅 내에 있을 수 있다.
- [0082] 상기 코어는 약물(들) 단독으로 이루어질 수 있거나, 보다 통상적으로는 약물(들) 및 적어도 하나의 약리학적으로 허용가능한 부형제로 이루어질 수 있다. 이와 관련하여, 상기 코어는 전형적으로 정제 또는 펠렛이고, 및 약물(들)과 충전제 또는 희석 물질, 예컨대 락토오스 또는 미세결정질 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 물질; 결합제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈(PVP) 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC); 붕해제, 예컨대 크로스카르멜로오스 나트륨(예컨대, Ac-Di-Sol[®]) 및 나트륨 전분 글리콜레이트(예컨대, Explotab[®]); 및/또는 윤활제, 예컨대

마그네슘 스테아레이트 및 탈크;의 혼합물로 이루어진다. 상기 코어는 상기 물질들 또는 동일한 기능성을 갖는 물질들의 적어도 일부를 포함하는 압축 과립체일 수 있다.

[0083] 상기 코어는 상기에 나타난 것과 같이 코팅되지 않을 수 있거나, 상기 코어 자체는 그 위에 외부 코팅 층이 적용되는 단리 층과 같은 코팅을 포함할 수 있다.

[0084] 각각의 코어의 최소 직경은 전형적으로 적어도 약 10^{-4} m, 대개 적어도 약 5×10^{-4} m이고, 바람직하게는 적어도 약 10^{-3} m이다. 최대 직경은 대개 30 mm 이하, 전형적으로 25 mm 이하이고, 바람직하게는 20 mm 이하이다. 바람직한 구현예에서, 상기 코어는 약 0.2 mm 내지 약 25 mm, 바람직하게는 약 0.2 mm 내지 약 4 mm(예컨대, 펠렛 또는 미니-정제의 경우), 또는 약 5 mm 내지 약 25 mm(예컨대, 소정의 정제 또는 캡슐의 경우)의 직경을 갖는다. 용어 "직경"은 코어를 관통하는 가장 큰 선형 치수를 나타낸다.

[0085] 상기 제형은 특히 코어가 "작은", 예컨대 5 mm 미만의 직경을 갖는 구현예에서 단일 용량의 약물(들)을 제공하기 위하여 복수의 코팅된 코어를 포함할 수 있다. 3 mm 미만의 직경을 갖는 코팅된 코어를 포함하는 다중유닛 투여형이 바람직할 수 있다.

[0086] 본 발명은 동일한 투여형 내에 적어도 2개의 복수의 코팅된 코어, 예컨대 코팅된 펠렛, 예컨대 캡슐을 포함하는 다중-상(phase) 약물 방출 제형에 적용분야를 가지며, 여기서 복수의 코팅된 코어 중 하나는 코팅에 의해 각각의 다른 복수의 코팅된 코어로부터 구별된다. 상기 코팅은 코팅의 두께 또는 조성물, 예컨대 성분들의 비 및/또는 정체성(identity)의 관점에서 복수 중 하나와 다음의 복수가 상이할 수 있다. 다중-상 약물 방출 제형은 장을 따라 상이한 영역에서 발생하는 크론 질환의 병자에 대해 특히 적합할 것이다.

[0087] 본 발명에 따른 제형으로부터의 방출은 전형적으로 적어도 원위 회장, 바람직하게는 결장까지 지연된다. 소장 제형으로부터의 방출은 또한 지속될 수 있다. 그러나, 바람직한 제형에서, 방출은 박동성(pulsatile)이다.

[0088] 약물 방출을 위해 적합한 조건에 대한 초기 노출과 약물 방출의 시작 사이의 시간은 "지체 시간"으로 알려져 있다. 상기 지체 시간은 코팅의 두께 및 조성물을 포함하는 다수의 인자에 의존하며, 한 환자로부터 다른 환자까지 변할 수 있다. 본 발명에 따른 제형은 대개 결장 조건에서 적어도 10분의 지체 시간을 나타낸다. 대부분의 구현예에서, 상기 지체 시간은 약 10분 내지 약 4시간, 바람직하게는 약 60분 내지 약 250분이다.

[0089] 제형은 대개 산성 매체에서 2시간 후에 약물 방출이 10 wt% 미만이면 위 저항성인 것으로 정의된다. 본 발명에 따른 제형은 전형적으로 산성 매체에서 10 wt% 훨씬 미만의 약물 방출을 나타내고, 위 저항성으로 간주될 수 있다. 상기 제형은 대개 산성 매체에서 1 wt% 미만의 약물 방출을 나타내고, 전형적으로 산성 매체에서 실질적으로 약물 방출을 나타내지 않는다. 전분이 아크릴레이트 필름-형성 물질과 조합되어 코어에 대한 코팅의 외부 층을 형성할 때, 전형적으로 위 및 소장을 모방하는 조건에서 5시간에 걸쳐서 5% 미만의 약물 방출이 일어난다.

[0090] 예로서, 정제 코어가 장용 폴리머의 건조 중량 기준으로 5.0 mg 폴리머/cm²의 장용 폴리머의 코팅량으로 고-아밀로오스 전분 및 Eudragit[®] S (75:25)를 포함하는 코팅으로 코팅되는 구현예에서, 크랩스 버퍼에서 초기 방출 및 완전한 방출 사이의 시간은 약 4시간 미만, 바람직하게는 약 3시간 미만일 수 있다.

[0091] 바람직한 구현예에서, 상기 코어는 약 1 mm의 직경을 갖는 펠렛이다. 다른 바람직한 구현예에서, 상기 코어는 약 8 mm의 직경을 갖는 정제이다. 양쪽 경우에 있어서, 상기 코팅은 바람직하게는 고-아밀로오스 전분, 예컨대 Eurylon[®] 6(Amylo N-400), 및 아크릴성 폴리머, 예컨대 Eudragit[®] S의 75:25 혼합물이다. 양쪽의 바람직한 구현예에서, 상기 코어는 장용 폴리머의 건조 중량 기준으로 약 5.0 mg 폴리머/cm²의 장용 폴리머의 코팅량을 달성하도록 코팅된다.

[0092] 본 발명의 제형은 임의의 크기의 코어를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 약물은 상기 제형의 코어 내에 약 50 mg 내지 약 1,650 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1,550 mg, 또는 약 150 mg 내지 약 1,500 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 1,450 mg, 또는 약 250 mg 내지 약 1,400 mg, 또는 약 300 mg 내지 약 1,350 mg, 또는 약 350 mg 내지 약 1,300 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 1,250 mg, 또는 약 450 mg 내지 약 1,200 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1,150 mg, 또는 약 550 mg 내지 약 1,100 mg, 또는 약 600 mg 내지 약 1,050 mg, 또는 약 650 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 700 mg 내지 약 950 mg, 또는 약 800 mg 내지 약 1,600 mg, 또는 약 850 mg 내지 약 1,600 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 1,500 mg, 또는 약 950 mg 내지 약 1,400 mg 또는 약 1,000 mg 내지 약 1,300 mg, 또는 약 1,150 mg 내지 약 1,200 mg의 양으로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 상기 약물은 상기 코어 내에 약 400 mg, 약 800 mg, 약 1,200 mg, 약 1,500 mg, 또는 약 1,600 mg으로부터 선택되는 양으로 존재한다.

- [0093] 상이한 측면
- [0094] 본 발명의 제2 측면에 따르면, 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체의 의학 치료 방법에 사용하기 위한 제1 측면에 따른 제형이 제공된다.
- [0095] 상기 코어는 적어도 하나의 약물을 포함한다. 본 발명의 제형은 대개 단일 치료적 활성 성분으로서 단일 약물을 투여하기 위해 사용된다. 그러나, 하나 초과 약물이 단일 제형에서 투여될 수 있다.
- [0096] 본 발명의 제형은 넓은 범위의 약물을 투여하도록 디자인된다. 적합한 약물은 공지된 지연 방출 경구 제형을 이용하고 장 투여용으로 알려져 있는 약물을 포함한다. 본 발명은 국소 또는 전신 효과를 갖는 약물을 투여하기 위해 사용될 수 있다.
- [0097] 본 발명의 제형은 카르복시산기와 같은 적어도 하나의 산성기를 포함하는 약물의 장 투여에 있어서 특별한 적용분야를 갖는다. 이러한 약물은 산성 약물 또는 양쪽이온성 약물일 수 있다. 이러한 약물의 예는 5-아미노살리실산(5-ASA, 다르게는 메살라민 또는 메살라진으로 알려짐)이다.
- [0098] 상기 제형에서 약물(들)의 정체성은 치료되는 조건에 의존하는 것이 자명하다. 이와 관련하여, 상기 제형은 IBD(크론 질환 및 궤양성 대장염을 포함함); IBS; 변비; 설사; 감염; 및 암종, 특히 결장암 또는 결장직장암;의 치료에 있어서 특별한 적용분야를 갖는다.
- [0099] IBD의 치료 또는 예방을 위하여, 상기 제형은 항-염증제(예컨대, 5-ASA, 4-ASA, 설과살라진 및 발살라지드); 비-스테로이드성 항-염증제(예컨대, 이부프로펜 및 디클로페낙); 스테로이드(예컨대, 프레드니솔론; 부테소니드 또는 플루티카손); 면역억제제(예컨대, 아자티오프린; 시클로스포린; 및 메토트렉세이트); 항생제; 및 펩티드, 단백질 및 항체 및 항체 단편을 포함하는 생물학적 제제;로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 약물을 포함할 수 있다. 생물학적 제제의 적합한 예는 알칼리성 포스파타아제 및 항-TNF 항체, 예컨대 인플릭시맵, 아달리주맵, 세르톨리주맵 페골, 골리무맵 및 우스테키누맵을 포함한다.
- [0100] 암의 치료 또는 예방을 위하여, 상기 제형은 적어도 하나의 항-신생물제를 포함할 수 있다. 적합한 항-신생물제는 플루오로우라실; 메토트렉세이트; 닥티노마이신; 블레오마이신; 에토포시드; 탁솔; 빈크리스틴; 독소루비신; 시스플라틴; 다우노루비신; VP-16; 알티트렉시드; 옥살리플라틴; 및 약리학적으로 허용가능한 그의 유도체 및 염;을 포함한다. 주로 대장염을 앓는 환자에서 결장암 또는 결장직장암을 예방하기 위하여, 상기 제형은 항-염증제인 5-ASA를 포함할 수 있다.
- [0101] IBS, 변비, 설사 또는 감염을 치료 또는 예방하기 위하여, 상기 제형은 상기 증상의 치료 또는 예방용으로 적합한 적어도 하나의 활성제를 포함할 수 있다.
- [0102] 상기 약물의 약리학적으로 허용가능한 유도체 및/또는 염이 또한 상기 제형에 사용될 수 있다. 프레드니솔론의 적합한 염의 예는 메틸 프레드니솔론 나트륨 숙시네이트이다. 추가 예는 플루티카손 프로피오네이트이다.
- [0103] 본 발명은 IBD(특히, 궤양성 대장염)를 치료하거나 (주로 대장염 환자에서) 결장암 또는 결장직장암을 예방하는데 있어서 특별한 적용분야를 가지며, 이들 모두 5-ASA를 이용한다. 또한 결장을 통해 전신 순환 내로 약물을 진입하는 포털로서의 적용분야를 갖는다. 이것은 상부 위장관에서 불안정한 펩티드 및 단백질 약물에 대해 특히 이점이 있다. 본 발명은 또한 시간요법(chronotherapy)의 목적을 위해 이용될 수 있다.
- [0104] 본 발명의 제3 측면에서, 환자에게 상기 정의된 것과 같은 제형을 투여하는 단계를 포함하는 약물을 결장으로 표적화하는 방법이 제공된다.
- [0105] 본 발명의 제4 측면에서, IBD(특히 궤양성 대장염); IBS; 변비; 설사; 감염; 및 암;을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의 상기 정의된 것과 같은 제형의 용도가 제공된다.
- [0106] 또한 IBD의 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 것과 같은 제형을 포함하는 약제의 제조에 있어서의 항-염증제 및 스테로이드로부터 선택되는 적어도 하나의 약물의 용도가 제공된다. 아울러, 암종의 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 것과 같은 제형을 포함하는 약제의 제조에 있어서의 적어도 하나의 항-신생물제의 용도가 또한 제공된다. 추가로, 결장암 또는 결장직장암의 예방에 사용하기 위한 상기 정의된 것과 같은 제형을 포함하는 약제의 제조에 있어서의 5-ASA의 용도가 또한 제공된다.
- [0107] 본 발명의 제5 측면에 따르면, 상기 정의된 것과 같은 치료량의 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 IBD 또는 암종의 의학적 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

- [0108] 상기 제형은 전형적으로 제형의 총 중량 기준으로 약 0.01 wt% 내지 약 99 wt%일 수 있는 치료적 유효량의 각각의 약물을 포함할 것이다. 실제 복용량은 보통의 일반적 지식을 이용하여 기술자에 의해 결정될 것이다. 그러나, 예로서, "낮은" 용량 제형은 전형적으로 약 20 wt% 이하의 약물을 포함하고, 바람직하게는 약 1 wt% 내지 약 10 wt%, 예컨대 약 5 wt%의 약물을 포함한다. "높은" 용량 제형은 전형적으로 적어도 40 wt%, 바람직하게는 약 45 wt% 내지 약 85 wt%, 예컨대 약 50 wt% 또는 약 80 wt%의 약물을 포함한다.
- [0109] 방법
- [0110] 본 발명의 제6 측면에 따르면, 상기 제1 측면에 따른 자연 방출 제형의 생산 방법이 제공된다.
- [0111] 상기 방법은
- [0112] 약물, 및 선택적으로 단리 층을 포함하는 코어를 형성하는 단계; 및
- [0113] 상기 코어를 전분, 아밀로오스, 아밀로펙틴, 키토산, 콘드로이틴 설페이트, 시클로덱스트린, 텍스트란, 폴루란, 카라기난, 스클레로글루칸, 키틴, 쿠르둘란, 및 레반으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 효소의 공격에 예민한 효소적으로 분해가능한 폴리사카라이드; 및 용매에서 약 pH 6 이상에서 pH 역치를 갖는 필름-형성 장용 폴리머;를 포함하는 외부 코팅 제조물로 직접 코팅하여 외부 코팅된 코어를 형성하는 단계;를 포함하며,
- [0114] 상기 효소적으로 분해가능한 폴리사카라이드 및 장용 폴리머는 60:40 조과의 비로 상기 외부 코팅 층에 존재한다.
- [0115] 바람직한 폴리사카라이드 및 장용 폴리머는 상기에 상세히 기재된 것과 같다. 상기 코어는 바람직하게는 상기 외부 코팅 제조물로 분무 코팅된다.
- [0116] 바람직한 구현예에서, 상기 방법은 처음에 상기 코어를 전형적으로 용매 중에 비이온성 셀룰로오스계 필름-형성 폴리머를 포함하는 단리 층 코팅 제조물로 코팅하여 외부 코팅 제조물로 코팅하기 위한 단리된 코어를 형성하는 단계를 포함한다.
- [0117] 상기 코어가 압축 과립체로부터 형성되는 구현예에서, 상기 방법은 바람직하게는
- [0118] 상기 약물(들)을 적어도 하나의 부형제와 건조 혼합하여 건조된 혼합물을 형성하는 단계;
- [0119] 상기 건조된 혼합물의 적어도 일부를 과립화하여 과립체를 형성하는 단계;
- [0120] 상기 과립체의 적어도 일부를 압축하여 상기 코어를 형성하는 단계; 및
- [0121] 상기 코어를 상기 외부 코팅 제조물로 분무 코팅하여 상기 자연 방출 약물 제형을 형성하는 단계;를 포함한다.
- [0122] 상기 과립화 단계는 습식 과립화 또는 건식 과립화 공정을 이용해 수행될 수 있다. 바람직하게는 과립화는 습식 과립화 공정을 이용해 수행된다.
- [0123] 대안적 구현예에서, 상기 코어는 직접 압축 공정 또는 계층화(layering) 공정에 의해 형성될 수 있다.
- [0124] 유동상 분무 코팅 기계 또는 천공된 팬 코터를 사용해 상기 코어(들)를 상기 외부 코팅 제조물로 코팅하여 상기 제형의 입자(들)를 형성할 수 있다.
- [0125] 바람직한 구현예에서, 상기 방법은
- [0126] 상기 폴리사카라이드를 포함하는 수성 분산물 또는 용액을 형성하는 단계;
- [0127] 상기 장용 폴리머를 포함하는 알코올성 또는 수성 용액을 형성하는 단계; 및
- [0128] 바람직하게는 한방울씩상기 폴리사카라이드의 상기 수성 분산물의 적어도 일부를 상기 장용 폴리머의 상기 알코올성 또는 수성 용액의 적어도 일부에 첨가하여 상기 외부 코팅 제조물을 형성하는 단계;를 포함한다.
- [0129] 상기 폴리사카라이드가 전분인 구현예에서, 상기 전분은 적어도 하나의 알코올, 바람직하게는 C₁ 내지 C₆ 알코올, 예컨대 메탄올; 에탄올; 프로판-1-올; 프로판-2-올; 부탄-1-올; 부탄-2-올; 및 그의 혼합물, 특히 부탄-1-올 단독에 분산된 후, 대개 후속하여 양호한 교반과 함께 물이 첨가되는 것이 바람직하다. 생성된 분산물은 대개 환류를 위해 가열(즉, "쿠킹")된 후, 밤새 교반하여 냉각시킨다. 상기 알코올(들)의 목적은 전분이 상기 수성 분산물을 형성하기 위해 준비되도록 용매화하는 것이다. 대안적으로, 상기 폴리사카라이드는 물에 직접 분산될 수 있다.

- [0130] 아올리, 전분이 폴리사카라이드로 사용될 때, 상기 알코올은 쿠키 공정 동안 침출된 아밀로오스의 안정화를 지원한다. 구체적으로, 아밀로오스는 부탄-1-올과 냉각시 결정화의 속도를 감소시키는 V-복합체(complex)를 형성하는 것으로 여겨진다. 이중 나선 내로 아밀로오스의 재-결합(re-association)은 레트로그라데이션(retrogradation)으로 알려져 있으며, 전분의 소화성을 감소시키는 것으로 생각된다.
- [0131] 상기 장용 폴리머는 전형적으로 적어도 하나의 용매, 예를 들어 물 또는 유기 용매에 용해된다. 상기 유기 용매는 알코올, 예컨대 메탄올; 에탄올; 프로판-2-올; 메틸 글리콜; 부틸 글리콜; 아세톤; 메틸 글리콜 아세테이트; 및 (예컨대, 약 4:6의 비의) 아세톤 및 이소프로필 알코올과 같은 그의 혼합물;일 수 있다. 상기 장용 폴리머는 바람직하게는 고속 교반 하에 (바람직하게는 85 내지 98%의) 에탄올에 용해된다.
- [0132] 상기 외부 코팅 제조물은 바람직하게는 빠른 교반 하에 적절한 함량의 상기 수성 분산물을 상기 알코올성 용액에 한방울씩 첨가함으로써 형성된다. 가소제(예컨대, 트리에틸 시트레이트) 및/또는 윤활제(예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트)와 같은 추가적인 부형제(들)은 대개 교반하면서 상기 제조물에 첨가된다.
- [0133] 다수의 본 발명의 바람직한 구현예가 이제 도면을 참조하여 기술될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0134] 도 1은 0.1M HCl에 2시간 동안, 이후 크랩스 버퍼(pH 7.4)에 8시간 동안 노출될 때, 실시예 1, 실시예 2, 실시예 3 및 비교예 1에 따른 코팅된 5-ASA 정제로부터 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.
- 도 2는 (a) α-아밀라아제의 존재 및 (b) α-아밀라아제의 부재시에 0.1N HCl에서 2시간 동안, 이후 쇠렌센(Sorensen) 버퍼(pH 6.8)에 노출될 때, 실시예 2에 따른 코팅된 5-ASA 정제로부터 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0135] 실시예
- [0136] 물질
- [0137] Eudragit[®] S 100은 Evonik GmbH(Darmstadt, Germany)로부터 구입하였다. 메이즈 전분(Eurylon[®] 6)은 Roquette(Lestrem, France)로부터 구입하였다. 폴리소르베이트 80(Tween[®] 80), 부탄-1-올, 트리에틸시트레이트(TEC), 에탄올 95%, 제1인산칼륨(KH₂PO₄), 제2 이인산나트륨 2수화물(Na₂HPO₄ · 2H₂O), 및 수산화나트륨은 모두 Sigma-Aldrich(Buchs, Switzerland)로부터 구입하였다. 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC, Pharmacoat[®] 603)는 Shin-Etsu로부터 구입하였다. 폴리에틸렌 글리콜 6000(PEG 6000)은 Fluka로부터 구입하였다. 글리세릴 모노스테아레이트(GMS)는 Cognis로부터 구입하였다. 적색 산화철 및 황색 산화철(Sicovit)은 BASF로부터 구입하였다.
- [0138] 정제 코어
- [0139] 5-ASA를 함유하는 정제 코어를 제공하였다. 실시예 1의 경우, 800 mg의 코어를 사용하였다. 실시예 2의 경우, 1,200 mg의 코어를 사용하였다. 실시예 3 및 비교예 1의 경우, 1,600 mg의 코어를 사용하였다.
- [0140] 실시예 1 내지 실시예 3 및 비교예 1에 대한 정제 코어를 HPMC 및 폴리에틸렌 글리콜 6000(PEG 6000)을 포함하는 단리 층으로 코팅하였다.
- [0141] 코팅된 정제 코어의 제조
- [0142] 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3(HPMC 단리 층/Eudragit[®] S 100 및 고-아밀로오스 전분의 25:75 혼합물인 외부 코팅)
- [0143] 단리 층
- [0144] 단리 층을 HPMC 및 20% PEG 6000(건조 폴리머 중량 기준)의 수성 혼합물로부터 다음의 양으로 적용하였다:

표 1

[0145]

성분	mg/cm ²
HPMC	3
PEG 6000	0.6

[0146]

HPMC를 자석 교반 하에 물에 용해시킨 후, PEG 6000을 첨가하여 단리 층 코팅 제조물을 형성하였다. 상기 단리 층 코팅 제조물을 HPMC의 코팅량이 3 mg 폴리머/cm²에 도달할 때까지 천공된 팬 코터를 이용해 5-ASA 코어 상에 분무하여 단리 층 코팅된 코어를 형성하였다. 분무 코팅 파라미터는 다음과 같았다:

표 2

[0147]

드럼 속도 (rpm)	10
노즐 직경 (mm)	1.0
분무 속도 (g/분)	3
분무 압력 (bar)	0.7
패턴 압력 (bar)	1.0
공기 흐름 (m ³ /h)	40
입구 공기 온도 (°C)	58-65
출구 공기 온도 (°C)	40-42

[0148]

외부 코팅

[0149]

상기 단리 층 코팅된 정제 코어를 25% Eudragit[®] S 100 및 75% 고-아밀로오스 전분으로 형성된 외부 코팅으로 코팅하였다.

[0150]

상기 외부 코팅을 수성 전분 분산물 및 에탄올성 Eudragit[®] S 100 용액의 혼합물로부터 다음의 양으로 적용하였다(Eudragit[®] S 100 건조 폴리머 중량 기준):

표 3

[0151]

성분	mg/cm ²
전분	17.15
GMS	1.0
폴리소르베이트 80	0.4
황색 산화철	0.11
적색 산화철	0.66
Eudragit [®] S 100	5
트리에틸 시트레이트	4

[0152]

고-아밀로오스 메이즈 전분(Eurylon[®] 6, Amylo N-400으로도 알려짐)을 자석 교반 하에 부탄-1-올에 이어서 물 내로 분산시킴으로써 수성 전분 분산물을 제조하였다. 생성된 분산물을 가열해 끓인 후 교반 하에 밤새 냉각하였다.

[0153]

Eudragit[®] S 100을 고속 교반 하에 96% 에탄올에 분산시킴으로써 Eudragit[®] S 100 용액을 제조하였다.

[0154]

상기 수성 전분 분산물을 교반 하에 상기 Eudragit[®] S 100 용액에 한방울씩 첨가하여 25:75의 Eudragit[®] S 100:전분의 비를 얻었다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하였고, 트리에틸 시트레이트 및 GMS 에멀전(폴리소르베이트 80으로 미리 제조됨)을 첨가한 후, 추가로 30분 동안 혼합하였다. 적색 산화철 및 황색 산화철의 현탁액을 첨가하였고, 상기 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하였다.

[0155]

GMS 에멀전을 5% w/w의 농도로 제조하였다. 폴리소르베이트 80(Tween, GMS 중량 기준 40%)을 증류수에 이어서 GMS의 분산물에 용해시켰다. 상기 분산물을 강한 자석 교반 하에 75°C에서 15분 동안 가열하여 에멀전을 형성하

였다. 상기 에멀전을 교반 하에 실온에서 냉각시켰다.

[0156] 적색 및 황색 산화철 안료를 균질화 하에 96% 에탄올에 10분 동안 현탁함으로써 안료 현탁액을 형성하였다.

[0157] 최종 외부 코팅 제조물을 Eudragit[®] S 100의 코팅량이 5 mg 폴리머/cm²에 도달할 때까지 천공된 팬 코터를 이용해 단리 층 코팅된 코어 상에 분무하였다. 분무 코팅 파라미터는 다음과 같았다:

표 4

[0158]	드럼 속도 (rpm)	12-14
	노즐 직경 (mm)	1.0
	분무 속도 (g/분)	4.0-5.1
	분무 압력 (bar)	0.4
	패턴 압력 (bar)	0.5
	공기 흐름 (m ³ /h)	40
	입구 공기 온도 (°C)	57-60
	출구 공기 온도 (°C)	40-41

[0159] 비교예 1(HPMC 단리 층/부분적으로 중화된 Eudragit[®] S 100의 내부 층/Eudragit[®] S 100 및 고-아밀로오스 전분의 25:75 혼합물의 외부 코팅)

[0160] 단리 층

[0161] 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3에 따라 단리층을 제조 및 적용하였다.

[0162] 내부 층

[0163] 내부 층을 1:2 비의 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 코폴리머(Eudragit[®] S 100)의 수성 제조물로부터 적용하였고, 이때 pH를 pH 8로 조정하였다. 상기 내부 층의 조성물은 또한 70% 트리에틸 시트레이트(건조 폴리머 중량 기준), 10% GMS(건조 폴리머 중량 기준), 40% 폴리소르베이트 80(GMS 중량 기준), 및 1% KH₂PO₄ 버퍼화제(건조 폴리머 중량 기준)를 포함하였다.

[0164] 상기 내부 층을 다음의 양으로 분무 코팅에 의해 적용하였다(Eudragit[®] S 100의 건조 폴리머 중량 기준):

표 5

[0165]	성분	mg/cm ²
	Eudragit [®] S 100	5
	KH ₂ PO ₄	0.05
	트리에틸 시트레이트	3.5
	글리세릴 모노스테아레이트	0.5
	폴리소르베이트 80	0.2
	1M NaOH	pH 8에 도달할 때까지 필요함

[0166] KH₂PO₄를 증류수에 이어서 Eudragit[®] S 100의 분산물에 용해시켰다. 이후, 트리에틸 시트레이트 및 GMS 에멀전 (폴리소르베이트 80로 미리 제조됨)를 첨가하였고, 추가로 30분 동안 혼합하였다. 이후, pH 8이 얻어질 때까지 1M NaOH를 이용해 pH를 조정하였다.

[0167] 최종 내부 층 코팅 제조물을 Eudragit[®] S 100의 양이 5 mg 폴리머/cm²에 도달할 때까지 천공된 팬 코터를 이용해 단리 층 코팅된 코어 상에 분무하였다. 분무 코팅 파라미터는 다음과 같았다:

표 6

[0168]	드럼 속도 (rpm)	10-12
	노즐 직경 (mm)	1.0
	분무 속도 (g/분)	4

분무 압력 (bar)	0.6
패턴 압력 (bar)	0.8
공기 흐름 (m ³ /h)	40
입구 공기 온도 (℃)	60-65
출구 공기 온도 (℃)	39-40

[0169] 외부 코팅

[0170] 외부 코팅을 수성 전분 분산물 및 수성 Eudragit[®] S 100 용액의 혼합물로부터 적용하였다. 상기 외부 코팅 제조물은 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3에서와 같이 형성하였고, Eudragit[®] S 100의 양이 5 mg 폴리머/cm²에 도달할 때까지 상기 내부 층 코팅된 코어 상에 분무하였다. 분무 코팅 조건은 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3에서 사용된 것과 같았다.

[0171] 약물 방출 테스트 #1 - 모방된 절식(fasted) 상태 이후 pH 7.4의 크랩스 버퍼에서의 용출

[0172] 50 rpm의 패들 속도 및 37±0.5℃의 매체 온도를 이용하여 USP 타입 II 장치에서 시험관내 용출 연구를 수행하였다. "절식" 상태를 모방하기 위하여, 정제를 0.1 M HCl에서 2시간 동안 먼저 테스트한 후, 크랩스 버퍼(pH 7.4)에서 810시간 동안 테스트하였다.

[0173] 약물 방출 테스트 #2 - 모방된 절식 상태 이후 pH 6.8의 쇠렌센(Sorensen) 버퍼에서의 용출(α-아밀라아제 불포함)

[0174] 50 rpm의 패들 속도 및 37±0.5℃의 매체 온도를 이용하여 USP 타입 II 장치에서 시험관내 용출 연구를 수행하였다. 코팅된 정제를 pH 6.8의 쇠렌센 버퍼(35.4 mM KH₂PO₄ + 35.6 mM NaH₂PO₄)에서 테스트하였다.

[0175] "절식" 상태를 모방하기 위하여, 정제를 0.1 M HCl에서 2시간 동안 먼저 테스트한 후, pH 6.8의 쇠렌센 버퍼에서 10시간 동안 테스트하였다.

[0176] 약물 방출 테스트 #3 - 모방된 절식 상태 이후 pH 6.8의 쇠렌센 버퍼에서의 용출(α-아밀라아제의 효과)

[0177] 50 rpm의 패들 속도 및 37±0.5℃의 매체 온도를 이용하여 USP 타입 II 장치에서 시험관내 용출 연구를 수행하였다. 코팅된 정제를 B. 리케니포르미스 유래의 50 U(유닛)/ml α-아밀라아제를 함유하는 pH 6.8의 쇠렌센 버퍼(35.4 mM KH₂PO₄ + 35.6 mM NaH₂PO₄)에서 테스트하였다.

[0178] "절식" 상태를 모방하기 위하여, 정제를 0.1 M HCl에서 2시간 동안 먼저 테스트한 후, pH 6.8의 쇠렌센 버퍼에서 10시간 동안 테스트하였다.

[0179] 결과

[0180] 도 1에 제공된 결과는 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3에 따른 제형이 각각의 실시예에서 사용된 코어의 크기와 무관하게 비교예 1에 따른 것과 유사한 용출 특성을 보였음을 나타낸다. 구체적으로, pH 7.4에 노출시 테스트된 모든 정제는 130-160분의 영역에서의 지체 시간으로 유사한 약물 방출 프로필을 나타내었다(약물 방출 테스트 #1, 도 1). 이것은 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3에서 알칼리성 내부 층의 부재는 정제의 방출 특징에 부정적인 영향을 갖지 않음을 나타낸다.

[0181] 내부 층은 장용 폴리머의 pH 역치 이상에서 약물 방출 가속화를 제공하기 위해 개발되었기 때문에, 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3에서 내부 층의 부재가 약물 방출 프로필에 영향을 갖지 않는 것은 놀라운 일이다. 이것은 장용 폴리머에 대한 낮은 비의 폴리스카라이드에서 관찰된다.

[0182] 효소적 소화

[0183] pH 6.8의 수성 용액에서, 실시예 2 및 실시예 3의 정제에 대해 효소 촉발성 방출이 관찰된다(약물 방출 테스트 #2 및 #3). 구체적으로, α-아밀라아제가 pH 6.8의 버퍼 용액에 존재할 때 5-ASA의 더 이른 초기 방출이 관찰된다. 흥미롭게도, 실시예 2 및 실시예 3의 단일 층 코팅된 정제로부터의 약물 방출은 α-아밀라아제의 존재 및 부재 모두에서 pH 6.8의 비교예 1의 이중 층 코팅된 정제보다 현저하게 더 빠르다(표 7, 도 2).

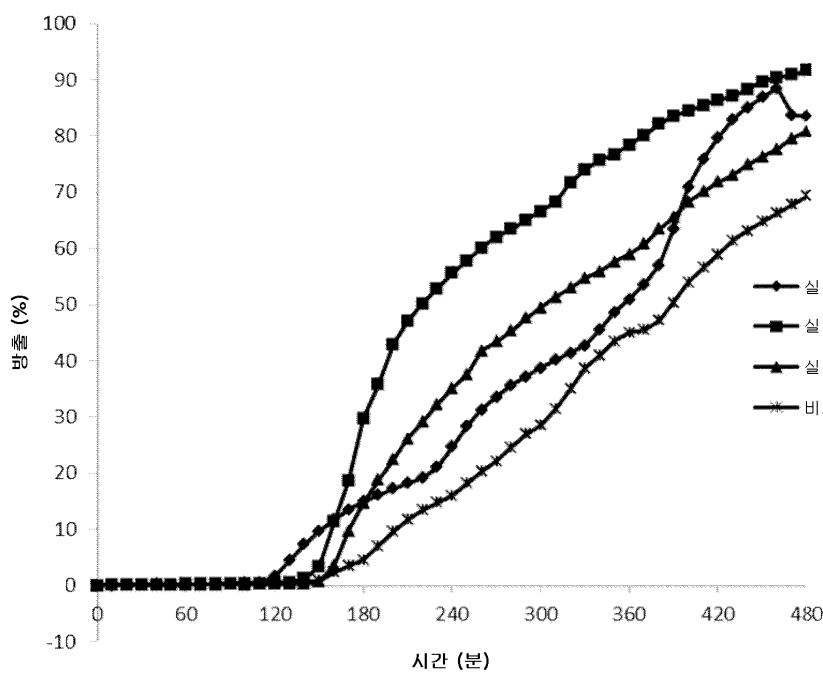
표 7

	아밀라아제를 갖는 pH 6.8의 쇠렌센 버퍼 에서의 지체 시간 (분)	아밀라아제가 없는 pH 6.8의 쇠렌센 버퍼 에서의 지체 시간 (분)
실시예 2	60	120
실시예 3	90	120
비교예 1	> 600	530

본 발명은 바람직한 구현예를 참조하여 상기에 기술된 상세한 설명에 제한되지 않으며, 다음의 청구항에 의해 정의된 것과 같은 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않으면서 무수한 변형 및 변동이 행해질 수 있음이 인식될 것이다.

도면

도면1



도면2

