



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년12월17일
(11) 등록번호 10-1002374
(24) 등록일자 2010년12월13일

(51) Int. Cl.
A61K 47/38 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7013177
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년02월24일
심사청구일자 2008년01월03일
(85) 번역문제출일자 2004년08월24일
(65) 공개번호 10-2004-0088524
(43) 공개일자 2004년10월16일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2003/000803
(87) 국제공개번호 WO 2003/072139
국제공개일자 2003년09월04일
(30) 우선권주장
0204392.5 2002년02월26일 영국(GB)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
W01996033980 A1
EP00807433 A1
US20060088592 A1
전체 청구항 수 : 총 19 항

(73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠터탈제
(72) 발명자
겔레트폴리차드
영국 체셔 에스케이10 4티지 맥클레스필드 앨더리
파크 아스트라제네카 알 앤드 디 앨더리
파커마이클데비스
영국 체셔 에스케이10 2엔에이 맥클레스필드 채터
웨이 아스트라제네카
드마터스마르셀
영국 체셔 에스케이10 4티지 맥클레스필드 앨더리
파크 아스트라제네카 알 앤드 디 앨더리
(74) 대리인
김성기

심사관 : 조경주

(54) 수용성 셀룰로스 유도체를 포함하는 이레사의 약학 조제물

(57) 요약

본 발명은 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린 또는 이의 약학적 허용염(제제)과 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 조성물 중에 존재하는 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 용액으로부터의 제제의 침전율을 억제한다.

(30) 우선권주장

0212462.6 2002년05월30일 영국(GB)

0213267.8 2002년06월11일 영국(GB)

특허청구의 범위

청구항 1

(i) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린 또는 이의 약학적 허용염인 제제; 및

(ii) 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스의 수용성 알칼리 금속 염, 및 아세테이트, 숙시네이트, 프탈레이트, 이소프탈레이트, 테레프탈레이트 및 트리멜리테이트로부터 선택되는 하나 이상의 에스테르 기를 보유하는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스의 에스테르로부터 선택되는 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르

를 포함하는 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 제제와 수용성 셀룰로스 에테르를 포함하고, 상기 수용성 셀룰로스 에테르는 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스의 수용성 알칼리 금속 염으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 제제와 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 포함하고, 상기 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 아세테이트, 숙시네이트, 프탈레이트, 이소프탈레이트, 테레프탈레이트 및 트리멜리테이트로부터 선택된 하나 이상의 에스테르기를 보유하는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 히드록시프로필 셀룰로스의 에스테르인 것인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 제제와 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 수용성 셀룰로스 에테르는 히드록시프로필 메틸셀룰로스가 아닌 것인 약학 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제제 : 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 중량비는 40:1~2.5:1인 것인 약학 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 습윤제를 더 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 습윤제는 약학적으로 허용가능한 양이온성 또는 음이온성 계면활성제로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 습윤제는 알칼리 금속 (8-20C)알킬 설페이트인 것인 약학 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제제; 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르; 습윤제; 및 1종 이상의 충전제, 1종 이상의 결합제, 1종 이상의 붕해제 또는 1종 이상의 윤활제를 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 12

(a) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린 또는 이의 약학적 허용 염 (제제) 10~80 중량부;

(b) 음이온성 계면활성제로부터 선택된 습윤제 0.05~5 중량부;

(c) 락토스, 만니톨 및 미정질 셀룰로스로부터 선택된 1종 이상의 충전제 10~60 중량부;

(d) 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 및 나트륨 전분 글리콜레이트로부터 선택된 1종 이상의 붕해제 1~10 중량부;

(e) 폴리비닐피롤리돈 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스로부터 선택된 결합제 1~20 중량부; 및

(f) 윤활제 0~3 중량부를 포함하는 약학 조성물로서,

여기서 모든 부는 중량을 기준으로 한 것이고, 중량부 (a) + (b) + (c) + (d) + (e) + (f)의 합은 100 중량부이며,

(d) 또는 (e)로부터 선택된 성분들 중 하나 이상은 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스 나트륨으로부터 선택된 수용성 셀룰로스 에테르를 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제5항 또는 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 경구 투여용으로 적합한 고형 약학 조성물인 것인 약학 조성물.

청구항 14

(i) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린 또는 이의 약학적 허용 염 (제제)을 포함하는 코어; 및

(ii) 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스의 수용성 알칼리 금속 염, 및 아세테이트, 숙시네이트, 프탈레이트, 이소프탈레이트, 테레프탈레이트 및 트리멜리테이트로부터 선택되는 하나 이상의 에스테르 기를 보유하는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스의 에스테르로부터 선택되는 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 포함하는 피막

을 포함하는 고형 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 고형 약학 조성물은 필름 피막으로 피복된 코어를 포함하는, 경구 투여용으로 적합한 정제, 펠릿 또는 과립이며,

상기 코어는

제제 45~55 중량%;

락토스 25~40 중량%;

미정질 셀룰로스 5~15 중량%;

붕해제 2~6 중량%;

포비돈 1~5 중량%;

나트륨 도데실 설페이트 0.05~1 중량%; 및

윤활제 0.1~4 중량%

를 포함하고, 상기 필름 피막은

수용성 셀룰로스 에테르 0.5~3 중량%;

가소제 0~0.5 중량%;

분산 조제 0~0.5 중량%;

유백제 0~0.5 중량%; 및

착색제 0~0.5 중량%

를 포함하고, 여기서 모든 중량 %는 조성물의 총 중량을 기준으로 한 것인 고형 약학 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제5항, 제12항, 제14항 또는 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제제가 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린인 것인 약학 조성물.

청구항 17

4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린 또는 이의 약학적 허용염을 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르와 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조 방법에 있어서, 상기 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스의 수용성 알칼리 금속 염, 및 아세테이트, 숙시네이트, 프탈레이트, 이소프탈레이트, 테레프탈레이트 및 트리멜리테이트로부터 선택되는 하나 이상의 에스테르 기를 보유하는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스의 에스테르로부터 선택되는 것이 약학 조성물의 제조 방법.

청구항 18

제1항 내지 제5항, 제14항, 또는 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제제가 필요한 환자의 GI관에서 용액으로부터의 상기 제제의 침전율을 억제하기 위한, 경구 투여용 약학 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제5항, 제14항, 또는 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제제가 필요한 환자에서 상기 제제의 생체이용율, 또는 혈장 농도, 또는 생체이용율 및 혈장 농도 둘 다의 환자별 편차를 줄이기 위한, 경구 투여용 약학 조성물.

청구항 20

삭제

명세서

기술분야

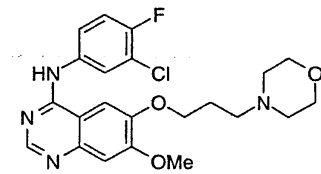
[0001] 본 발명은 약학 조성물, 더욱 구체적으로는 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린 또는 이의 약학적 허용염(이하 "제제(Agent)"라고 함)을 함유하는 경구용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 이 제제는 국제 특허 출원 WO 96/33980호(실시예 1)에 개시되어 있으며, erbB1과 같은 티로신 키나제 효소의 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 패밀리의 유효 억제제이다. 이 제제는 하기 화학식 I의 구조를 가지며, 코드 번호 ZD1839와 화학 초록 등록 번호 184475-35-2에 의해 이레사(등록 상표명), 제피티닙(미국에서 채택된 명칭)으로

서 알려져 있다.

화학식 I



이 제제는 항암 활성과 같은 항증식 활성을 보유하며, 따라서 인간 신체 또는 동물체에서 암과 같은 증식성 질병을 치료하는 방법에 유용하다. 이 제제는 EGF(특히 erbB1) 수용체 티로신 키나제에 의해 단독으로 또는 부분적으로 매개되는 질병 또는 의학적 병태, 특히 폐암(특히 비-소세포 폐암), 유방암, 전립선암, 난소암, 결장직장암, 위암(gastric cancer), 뇌암, 머리 및 목암, 방광암, 췌장암, 식도암, 위암(stomach cancer), 신장암, 피부암, 부인과암 및 갑상선암 등의 암 치료와, 광범위한 백혈병, 림프양 악성종양 및 고형 종양, 예컨대 암종 및 육종의 치료에 유용할 것으로 예상된다. 최근에, 이 제제는 비-소세포 폐암의 치료에 사용하기 위해 III기 시험 중이다.

제제는 약한 염기성 화합물로서, pK_a 가 5.3 및 7.2인 2개의 염기기를 갖는다. 이들 염기성 기의 양성자화 및 탈 양성자화는 수성 매체 중에서의 제제의 용해도에 현저한 영향을 미친다. 결과적으로, 제제의 용해도는 pH에 따라 크게 달라진다. 예를 들어, 이 제제의 유리 염기 형태는 pH1(제제 1 g을 용해시키는 데 필요한 수성 용매 10~30 ml)에서 가용성이지만, pH 7 이상에서는 실질적으로 불용성이고, 용해도는 pH4~6에서 급격히 떨어진다(pH6에서 제제 1 g을 용해시키는 데 필요한 수성 용매 ≥ 10000 ml).

pH 의존성 용해도를 갖는 화합물, 특히 염기성 화합물은 바람직하지 않은 약동학 성질, 예컨대 가능하게는 환자별, 용량별 생체이용율이 가변적이 되거나 낮아지는 흡수 문제를 나타낼 수 있다.

경구 투여된 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있는 인자는, GI관을 통과할 때 약물이 겪게 되는 pH 변화이다. 통상적으로, 약물은 경구 투여 후에 GI관을 따라 다수의 상이한 부위, 예컨대 볼 내막, 위, 십이지장, 공장, 회장 및 결장에서 흡수될 수 있다. 각 흡수 부위에서 pH는 상이할 수 있으며, 위(pH 1~3.5)와 소장(pH 4~8)에서의 pH는 상당히 다르다. 약물의 용해도가 pH에 따라 달라지는 경우, 약물이 GI관을 통과할 때 용액으로부터 침전될 수 있다. 이로 인해 용량별, 환자별 흡수 정도 및/또는 흡수율이 달라질 수 있는 데, 그 이유는 약물이 흡수되 고자 하는 용액 내에 존재해야 하기 때문이다.

위의 산성 환경에서 제제의 용해도가 높긴 하지만, 이 부위로부터 유의적으로 흡수되지는 않는다. 이 제제의 최대 고유 흡수 부위는 상부 장관인 것으로 생각된다. 그러나, GI관의 이 영역에서 pH는 위와 비교하여 비교적 높 으며, 이 제제는 높은 pH에서 용해도가 감소된다. 따라서 제제가 위의 산성 환경으로부터 pH가 더 높은 환경의 상부 GI관(예, 상부 장)으로 이동할 때 용액으로부터 제제가 침전되는 경향이 있어서, 제제의 흡수가 감소되고/ 또는 가변적이 된다. 또한, 제제의 특별한 pH 민감성을 고려하면, 국소 pH의 아주 작은 변화도 약동학 프로파일 에 유의적인 영향을 줄 수 있다. GI관의 pH는, 예를 들어 환자가 식사를 한 상태 또는 절식 상태인지 여부와 위 가 비워지는 속도에 따라서 달라질 수 있다. GI관의 pH의 가변성과 제제의 pH 민감성 용해도 프로파일이 조합되 어, 제제의 생체이용율 및/또는 혈장 농도에 있어서의 고도의 환자별 가변성과 가능하게는 일정 비율의 환자에 서 최적에 미치지 못하는 치료 효과를 초래할 수 있다. 따라서, 제제의 약동학 성질을 개선시킬 필요가 있다.

US 4,344,934호는 생체이용율을 개선시킨다고 제시된, 수용성이 불량한 약물과 수용성 중합체의 습식 혼합물을 포함하는 약학 조성물을 개시한다.

GB 2,306,885호는 pH 의존적 용해도를 갖는 약물을 함유하는 국소 조성물을 개시하는 데, 상기 조성물은 pH 변 화 결과 조성물을 피부에 도포할 때 약물로 과포화된다. 경우에 따라 조성물은 이로부터 약물의 침전을 억제하 는 핵형성 억제제를 포함한다.

Usui 등(Int. J. Pharmaceutics 154(1997) 59-66)은 일부 수용성 중합체가 과포화된 메탄올 수용액으로부터 특 정 화합물 RS-8359의 침전을 억제하였다는 것을 발견하였다.

Loftsson 등(Int. J. Pharmaceutics 127 (1996) 293-296)은 화합물 아세타졸아미드, 히드로코르티손, 프라제팜 및 설파메톡사졸의 약물 용해도에 대한 수용성 중합체의 영향을 설명한 바 있다.

- [0013] 본 발명자들은 놀랍게도 용액의 pH가 위와 유사한 pH에서 상부 GI관(예, 상부 장)에서 발견되는 것과 유사한 pH로 증가하는 경우 제제가 용액으로부터 침전되는 비율은, 제제가 일부 부형제와 함께 조제되거나 투여되는 경우에 유의적으로 감소된다는 것을 발견하였다. 이것은 개선된 약동학 성질, 예컨대 흡수 및/또는 생체이용률 증가를 제공하고 제제의 생체이용률 및/또는 혈장 농도의 환자별 편차를 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 그 이유는 제제는 그 제제에 대한 최대 고유 흡수율로 GI관의 영역에서 더 장기간 용액 중에 남아있기 때문이다.
- [0014] 본 발명의 제1 측면에 따르면, 제제와 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0015] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 제제와 수용성 셀룰로스 에테르를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0016] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 제제와 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0017] "셀룰로스 에테르"란 셀룰로스 중합체 상에 하나 이상의 에테르 결합된 기를 제공하기 위해서 셀룰로스 중합체의 무수글루코스 반복 단위 중 하나 이상에 존재하는 하나 이상의 히드록시기의 전환에 의해 형성된 에테르를 의미한다. 예를 들어, 셀룰로스 중합체의 무수글루코스 반복 단위 상에 존재할 수 있는 적절한 에테르 결합된 기는 히드록시, 카르복시, (1-4C)알콕시 및 히드록시(1-4C)알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기(들)에 의해 임의 치환된 (1-4C)알킬을 포함한다. 특별한 에테르 결합된 기는, 예컨대 메틸 또는 에틸 등의 (1-4C)알킬; 2-히드록시에틸, 2-히드록시프로필 또는 3-히드록시프로필 등의 히드록시(1-4C)알킬; 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-메톡시프로필 또는 2-에톡시에틸 등의 (1-4C)알콕시(1-4C)알킬; 2-(2-히드록시에톡시)에틸 또는 2-(2-히드록시프로폭시)프로필 등의 히드록시(1-4C)알콕시(1-4C)알킬; 카르복시메틸 등의 카르복시(1-4C)알킬; 또는 H-[O-CH(CH₃)CH₂-]_m 또는 H-[O-CH₂CH₂-]_m 등의 화학식 H-[O-(1-4C)알킬-]_m (여기서, m=1~5, 예컨대 1, 2 또는 3 임)의 기를 포함한다. 명확하게 하기 위해서, 용어 "에테르 결합된 기"는 산소 원자에 의해 셀룰로스 중합체에 결합되어 있는 상기 기들 중 하나 이상의 기를 의미한다. 예를 들어, 에테르 결합된 기가 메틸인 경우, 무수글루코스 반복 단위 중 하나 이상의 히드록시기가 메톡시기로 전환된다.
- [0018] 수용성 셀룰로스 에테르는 동일한 에테르 결합된 기, 예컨대 메틸셀룰로스의 경우 메틸기를 보유할 수 있다. 대안적으로, 수용성 셀룰로스 에테르는 상이한 에테르 결합된 기를 복수개 보유할 수 있다. 예를 들어, 히드록시프로필 메틸셀룰로스는 메틸기와 히드록시프로필(예, 2-히드록시프로필) 에테르 결합된 기를 모두 갖는 셀룰로스를 의미한다.
- [0019] "수용성 셀룰로스 에테르"란 물에 용해 또는 분산되어 30℃ 미만(예, 10~20℃)의 온도에서 콜로이드 용액 또는 분산액을 제공하는 셀룰로스 에테르를 의미한다. 일반적으로, 수용성 셀룰로스 에테르는 수중 용해도가 (용해도를 비완충된 증류수 중에서 측정할 때) 10~20℃에서 20 mg/ml 이상, 적절하게는 30 mg/ml 이상일 것이다. 적절한 수용성 셀룰로스 에테르로는 Handbook of Pharmaceutical Excipients(제3판, 미국 약사회)에 개시된 것들, 예컨대 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시부틸 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스의 수용성염 (예, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스) 및 카르복시메틸 히드록시에틸 셀룰로스의 수용성염 (예, 카르복시메틸 히드록시에틸셀룰로스 나트륨) 등이 있다. 더욱 구체적으로, 적절한 수용성 셀룰로스 에테르는, 예컨대 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 카르복시메틸셀룰로스의 수용성염(예, 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨)으로부터 선택된다.
- [0020] 본 발명의 일 구체예에서, 수용성 셀룰로스 에테르는 히드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)이다. 전술한 바와 같이, HPMC의 셀룰로스 중합체 골격은 메톡시기 및 히드록시프로폭시기 (특히 2-히드록시프로폭시기)를 보유하였다. 각종 등급의 HPMC, 예컨대 동점도(dynamic viscosity)가 < 60 cP, 예컨대 2~18 cP, 적절하게는 5~7 cP인 HPMC를 사용할 수 있는데, 여기서 동점도는 20℃에서 2% w/v HPMC 수용액 중에서 측정된다. 적절하게는 HPMC는 10~35%(적절하게는 25~35%) 메톡시기와 3~30%(적절하게는 5~15%) 히드록시프로폭시기의 치환도를 갖는다. 특별한 언급이 없으면, 본 명세서에서 사용된 용어 "치환도(%)"는 수용성 셀룰로스 에테르(예, HPMC)의 건조 중량을 기준으로 한 메톡시기 및 히드록시프로폭시기의 평균 중량%를 의미한다. 특별한 등급의 HPMC로는 Handbook of Pharmaceutical Excipients(제3판, 2000 미국 약사회) 252쪽에 개시된 바와 같은 2910, 1828, 2208 및 2906 등이 있다(처음 2개의 숫자는 평균 메톡시 치환도를, 두번째 2개의 숫자는 평균 히드록시프로폭시 치환도를 나타낸다). 더욱 구체적으로는 동점도가 2~18 cP(예, 5~7 cP)인 상기 등급의 HPMC이다. 특히, HPMC는 동점도가 5~7cP인 등급 2910으로서, 동점도는 20℃에서 2% w/v HPMC 수용액 중에서 측정한다.

- [0021] 특별한 언급이 없으면, 본 명세서 중에 사용된 용어 동점도는 2번 스핀들이 장착되고 회전 속도가 60 rpm인 브룩필드 점도계와 같은 적절한 장치를 사용하여 인용된 온도에서 측정된 점도를 의미한다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 수용성 셀룰로스 에테르는 히드록시프로필 메틸셀룰로스가 아니다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 수용성 셀룰로스 에테르는 히드록시에틸셀룰로스 및 히드록시프로필셀룰로스로부터 선택된다. 수용성 셀룰로스 에테르가 히드록시프로필셀룰로스인 경우, 치환도는 적절하게는 16% 이상, 예컨대 20~40%이다. 적절하게는 히드록시프로필셀룰로스는 동점도가 100~600 cP(예, 150~450 cP)이고, 이 때 점도는 25℃에서 2% w/v 히드록시프로필셀룰로스 수용액 중에서 측정한다. 대안적으로, 히드록시프로필 셀룰로스는 치환도가 약 5~약 16%인 히드록시프로폭시기일 수 있다. 그러한 히드록시프로필 셀룰로스는 "저 치환된" 히드록시프로필 셀룰로스로서 시판된다. 저 치환된 히드록시프로필셀룰로스는 흔히 수불용성으로서 언급되지만, 놀랍게도 본 발명자들은 저 치환된 히드록시프로필셀룰로스는 충분히 친수성이어서 제제가 용액으로부터 침전되는 것을 방지하며, 본 발명에 있어서 저 치환된 히드록시프로필셀룰로스는 수용성 셀룰로스 에테르라는 것을 발견하였다. 셀룰로스 에테르가 히드록시에틸셀룰로스인 경우, 분자량이 예컨대 150,000~350,000(예, 약 220,000~270,000)인 수용성 히드록시에틸셀룰로스가 적절하다. 일반적으로, 적절한 수용성 히드록시에틸셀룰로스는 동점도가 50~250 cP, 예컨대 80~125 cP인 것들을 포함하며, 이 때 동점도는 25℃에서 2% w/v 히드록시에틸셀룰로스 수용액 중에서 측정한다. 적절하게는, 히드록시에틸셀룰로스는 치환도가 약 0.8~2.5, 예컨대 0.8~1.5(예, 약 1)이며, 치환도는 셀룰로스의 무수글루코스 고리당 히드록시에틸기의 평균 수를 의미한다.
- [0024] 추가의 구체예에서, 수용성 셀룰로스 에테르는 메틸셀룰로스, 특히 점도가 낮은, 예컨대 동점도가 5~100 cP(예, 10~25 cp)(예컨대 ASTM D2363에 따라 Ubbelohde 점도계를 사용하여 20℃의 수중 25 w/v 용액에서 측정됨)인 메틸셀룰로스이다. 적절하게는 메틸셀룰로스는 치환도가 1~2, 예컨대 1.64~1.92, 예컨대 약 1.8로서, 여기서 치환도란 셀룰로스의 무수글루코스 고리당 메톡시기의 평균 수를 의미한다. 적절하게는 메틸셀룰로스는 분자량이 약 10,000~50,000, 예컨대 10,000~35,000이다. 적절하게는 메틸셀룰로스는 다우 인코포레이티드에서 상표명 MethocelTM, 예컨대 MethocelTM A 및 MethocelTM MC로 시판된다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 수용성 셀룰로스 에테르는 카르복시메틸셀룰로스의 수용성 알칼리 금속염, 특히 나트륨 카르복시메틸셀룰로스이다. 적절하게는, 카르복시메틸셀룰로스의 수용성 알칼리 금속염은 평균 치환도가 약 0.7~1.2, 예컨대 0.8~0.95인 것이며, 여기서 치환도는 셀룰로스의 무수글루코스 고리당 카르복시메틸기의 평균 수를 의미한다. 일반적으로, 카르복시메틸셀룰로스의 수용성 알칼리 금속염은 저 점도 등급, 적절하게는 동점도가 약 10~2500 cP, 예를 들어 10~1500 cP, 예컨대 10~15 cP 또는 900~1500 cP인 것이며, 여기서 점도는 25℃에서 1% w/v 카르복시메틸셀룰로스 수용액 중에서 측정한다.
- [0026] 본 명세서 중에 사용된 "수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르"란 수용성 셀룰로스 에테르 상에 에스테르 결합된 기를 형성하기 위해서 수용성 셀룰로스 에테르 중에 존재하는 하나 이상의 히드록실기(들)와 하나 이상의 적절한 유기산(들) 또는 이의 반응성 유도체 간에 형성된 에스테르를 의미한다. 적절한 수용성 셀룰로스 에테르는 진술한 바와 같다. 적절한 유기산은 지방족 또는 방향족 카르복실산일 수 있는 유기 카르복실산을 포함한다. 적절한 지방족 카르복실산은 비환형(분지 또는 비분지) 또는 환형일 수 있으며, 포화 또는 불포화될 수 있다.
- [0027] 구체적인 비환형 지방족 카르복실산은 탄소 원자 수가 2~8개, 예컨대 2~5개인 것들을 포함한다. 적절한 포화된 비환형 지방족 카르복실산의 예로는 아세트산, 프로피온산, 부티르산 또는 발레르산 등이 있다. 비환형 지방족산은 경우에 따라 하나 이상의 기(예, 1, 2 또는 3)에 의해 임의 치환될 수 있으며, 이 때 치환기는 동일하거나 상이할 수 있고, 카르복시 및 히드록시로부터 선택된다. 적절한 치환된 비환형 지방족 카르복실산의 예로는 비환형 지방족 디카르복실산, 예컨대 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산 또는 말레산; 비환형 지방족 히드록시 치환된 카르복실산, 예컨대 글리콜산 또는 락트산; 및 비환형 지방족 히드록시 치환된 디- 또는 트리-카르복실산, 예컨대 타르트론산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산 등이 있다.
- [0028] 적절한 방향족 카르복실산으로는 탄소 원자를 14개 이하로 포함하는 아릴 카르복실산 등이 있다. 적절한 아릴 카르복실산은 아릴기, 예컨대 하나 이상의 카르복실기(예, 1, 2 또는 3개의 카르복시기)를 보유하는 페닐 또는 나프틸기를 포함한다. 아릴기는 하나 이상의 기(예, 1, 2 또는 3개)에 의해 임의 치환되는 데, 이 때 이 기들은 동일하거나 상이할 수 있으며, 히드록시, (1-4C)알콕시(예, 메톡시) 및 설포닐로부터 선택된다. 아릴 카르복실산의 적절한 예로는 프탈산, 이소프탈산, 테레프탈산 또는 트리멜리트산(1,2,4-벤젠트리카르복실산) 등이 있다.
- [0029] 유기산이 하나 이상의 카르복실산기를 보유하는 경우, 적절하게는 산의 카르복시기 중 하나만이 수용성 셀룰로

스 에테르에 대한 에스테르 결합을 형성한다. 예를 들어, HPMC 숙시네이트의 경우에 각 숙시네이트기 중 하나의 카르복시기와 셀룰로스 에스테르 결합을 형성하고, 다른 카르복시기는 유리산으로서 존재한다. 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르가 유리산기, 예컨대 카르복실기를 포함하는 경우, 에스테르는 유리산 형태 또는 이의 약학적 허용염, 예컨대 나트륨염으로서 존재할 수 있다.

[0030] 명백한 바와 같이, 수용성 셀룰로스 에테르 내의 에스테르 결합이 전술한 바와 같은 적절한 유기산과 셀룰로스 또는 셀룰로스 에테르의 반응에 의해서 또는 유기산의 반응성 유도체에 의해서 형성될 수 있다. 적절한 반응성 유도체는, 예컨대 프탈산 무수물과 같은 산 무수물을 포함한다.

[0031] 수용성 셀룰로스의 에스테르는 동일한 에스테르 결합된 부분, 예를 들어 HPMC 아세테이트의 경우 아세테이트기를 포함할 수 있다. 대안적으로, 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 상이한 에스테르 결합된 부분을 복수개 (예컨대 숙시네이트 및 프탈레이트기와 같은 2개 이상의 부분)를 보유할 수 있다. 예를 들어, HPMC 아세테이트 숙시네이트는 숙시네이트기와 아세테이트기를 모두 보유하는 혼합형 HPMC 에스테르를 의미하며, HPMC 아세테이트 숙시네이트 트리멜리테이트는 아세테이트기, 숙시네이트기 및 트리멜리테이트기를 보유하는 혼합형 HPMC 에스테르이다.

[0032] 본 발명의 특정 구체예에서, 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 아세테이트, 숙시네이트, 프탈레이트, 이소프탈레이트, 테레프탈레이트 및 트리멜리테이트로부터 선택된 하나 이상의 에스테르기를 보유하는 HPMC 또는 히드록시프로필셀룰로스(HPC)의 에스테르이다. 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 구체적인 예로는 HPMC 아세테이트, HPMC 숙시네이트, HPMC 아세테이트 숙시네이트, HPMC 프탈레이트 (예컨대 HP-55 및 HP 55-S로서 시판됨), HPMC 트리멜리테이트, HPMC 아세테이트 프탈레이트, HPMC 아세테이트 트리멜리테이트, HPC 아세테이트 프탈레이트, HPC 부티레이트 프탈레이트, HPC 아세테이트 프탈레이트, 숙시네이트 및 HPC 아세테이트 트리멜리테이트 숙시네이트 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 더욱 구체적으로, 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 HPMC 아세테이트 숙시네이트(Shin-Etsu Chemical Co로부터 Aqoat로서 시판되는 것, 예컨대 Aqoat AS-LG)로부터 선택된다.

[0033] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 히드록시프로필셀룰로스, HPMC, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스의 수용성 알칼리 금속염 및, 아세테이트, 숙시네이트, 프탈레이트, 이소프탈레이트, 테레프탈레이트 및 트리멜리테이트로부터 선택된 하나 이상의 에스테르기를 보유하는 히드록시프로필 셀룰로스 또는 HPMC의 에스테르로부터 선택된다. 이 구체예에서, 특별한 수용성 셀룰로스 에테르 및/또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및 HPMC 아세테이트 숙시네이트로부터 선택된다. 더욱 구체적으로, 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기 제제와 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로스로부터 선택된 수용성 셀룰로스 에테르를 포함한다. 특별한 수용성 셀룰로스 에테르는 히드록시프로필셀룰로스, 더욱 특별하게는 치환도가 16% 이상인 수용성 히드록시프로필셀룰로스이다. 이 구체예에서 또 다른 특별히 적절한 수용성 셀룰로스 에테르는 메틸셀룰로스이다. 적절한 등급의 상기 언급한 수용성 셀룰로스 에테르는 전술한 바와 같다.

[0034] 본 발명의 조성물은 단일의 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르 또는 2종 이상의 그러한 화합물을 포함할 수 있다.

[0035] 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는, 용액의 pH가 증가되는 경우 산성 수용액으로부터 제제가 침전되는 비율을 억제하는 데 효과적인 양으로 조성물 중에 존재한다. 특히, 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는, 위의 산성 환경으로부터, 제제가 흡수될 것으로 생각되는 GI 관, 예컨대 상부 장의 높은 pH 영역으로 제제가 통과할 때 생체내에서 용액으로부터 제제가 침전되는 비율을 억제하는 데 충분한 양으로 조성물 중에 존재한다. 적절하게는, 제제와 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 중량비는 50:1 ~ 1:5, 예컨대 35:1 ~ 1:1, 더욱 구체적으로 40:1 ~ 2:1, 더욱 더 구체적으로 33:1 ~ 2:1, 예컨대 33:1 ~ 10:1이다. 추가의 구체예에서, 제제와 셀룰로스 에테르 또는 이의 에스테르의 중량비는 최대 32:1, 예컨대 32:1 ~ 1:1, 더욱 구체적으로 30:1 ~ 2:1, 더욱 더 구체적으로 25:1 ~ 3:1이다.

[0036] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 제제와 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 중량비는 40:1 ~ 2.5:1, 특히 30:1 ~ 3:1, 특별히 5:1 ~ 3:1이다. 본 발명자들은, 일반적으로 제제와 셀룰로스 에테르 또는 이의 에스테르의 중량비가 약 3:1 미만(예, 1:1)이 되도록 셀룰로스 에테르 또는 이의 에스테르의 양을 증가시켜도, 중량비가 약 3:1인 경우에 관찰된 것을 증가하는 제제의 침전 비율의 어떤 유의적인 추가 감

소가 일어나지 않는다는 것을 발견하였다.

- [0037] 적절하게는 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 수용성 셀룰로스 에테르와 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 예컨대 0.05~85 중량%, 구체적으로 0.5~50 중량%, 더욱 구체적으로 1~30 중량%, 특히 0.5~20 중량%, 더욱 특별히 1~10 중량%를 포함한다.
- [0038] 조성물은 제제 0.01 mg~1 g을 포함할 수 있다. 적절하게는 조성물은 목적하는 치료 장점을 제공하는 데 충분한 양으로 제제의 1일 투여량을 포함한다. 제제의 적량은 필요한 용량과 약학 조성물의 구체적인 형태에 따라서, 예컨대 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 또는 550 mg을 포함한다. 일 구체예에서, 조성물은 제제 100, 150, 250 또는 500 mg, 특히 250 mg을 포함한다.
- [0039] 제제는 유리 염기 형태 또는 약학적 허용염, 예컨대 무기산 또는 유기산(예, 염산)과의 약학적으로 허용가능한 일산 또는 이산 부가염으로 존재할 수 있다. 일 구체예에서, 제제는 유리 염기 형태, 특히 결정질 유리 염기 형태이다. 명백한 바와 같이, 용어 "유리 염기 형태"는 제제가 염의 형태로 존재하지 않는 경우를 의미한다.
- [0040] 통상적으로, 제제는 조성물의 중량을 기준으로 1~99 중량%, 적절하게는 1~70 중량%, 예컨대 5~65 중량%, 특히 10~60 중량%의 양으로 존재한다.
- [0041] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 조성물은 습윤제를 추가로 포함한다.
- [0042] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 조성물은
- [0043] (a) 제제;
- [0044] (b) 습윤제; 및
- [0045] (c) 수용성 셀룰로스 에테르
- [0046] 를 포함한다.
- [0047] 본 발명자들은 조성물 중 습윤제와 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 조합이, 제제가 흡수될 것으로 생각되는 GI관(예, 상부 장)의 영역에서 발견되는 것과 유사한 값의 pH에서 제제가 용액으로부터 침전되는 비율을 추가로 감소시킨다는 것을 발견하였다.
- [0048] 적절한 습윤제로는 이온성 또는 비이온성일 수 있는, 약학적으로 허용가능한 표면 활성 물질, 예컨대 약학적으로 허용가능한 계면활성제를 포함한다.
- [0049] 적절한 약학적으로 허용가능한 비이온성 계면활성제로는, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 에스테르 및 에테르, 예컨대 폴리에톡실화된 피마자유(예, 크레모포어 EL), 폴리에톡실화된 경화 피마자유, 피마자유로부터 유도된 폴리에톡실화된 지방산, 또는 경화 피마자유로부터 유도된 폴리에톡실화된 지방산; 에톡실화된 스테아르산, 예컨대 Solutol HS15; 및 에틸렌 옥시드-프로필렌 옥시드 공중합체, 예컨대 에틸렌 옥시드-프로필렌 옥시드 블록 공중합체, 예컨대 Pluronic 또는 Tetronic 계면활성제 등이 있다.
- [0050] 적절한 약학적으로 허용가능한 이온성 계면활성제는 음이온성, 양이온성 또는 쌍비터이온성일 수 있다. 적절한 음이온성 계면활성제는 하기 (i) 내지 (iv)를 포함한다:
- [0051] (i) 지방산염, 예를 들어 알킬 및 아릴 설포네이트, 설페이트 또는 카르복실레이트, 알칼리 금속 (8-22C)알킬 설페이트, 설포네이트 또는 카르복실레이트, 특히 알칼리 금속 (8-20C)알킬 설페이트, 설포네이트 또는 카르복실레이트, 예컨대 나트륨 도데실 설페이트 (나트륨 라우릴 설페이트), 칼륨 미리스테이트, 나트륨 라우레이트 또는 나트륨 라우릴 설포네이트;
- [0052] (ii) 디알킬 설포숙시네이트, 특히 디(4-12C)알킬 설포숙시네이트, 특별히 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염 형태, 예컨대 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염, 특히 나트륨염 형태의 것. 구체적인 예로는 나트륨, 칼슘 또는 칼륨 디옥틸 설포숙시네이트(예, 도큐세이트 나트륨 또는 Aerosol OT) 또는 나트륨 디아밀 설포숙시네이트(Aerosol AY) 등이 있다;
- [0053] (iii) 담즙산염, 예컨대 데옥시콜산, 타우로콜산 또는 글리코콜산의 염, 특히 담즙산의 알칼리 금속염, 예컨대 타우로콜산나트륨, 데옥시콜산나트륨 또는 글리코콜산나트륨과 같은 담즙산의 나트륨염; 및
- [0054] (iv) 음이온성 수분산성 셀룰로스 유도체, 예컨대 음이온성 수분산성 셀룰로스 에테르(예, 카르복시메틸 셀룰로스 및 이의 염).

- [0055] 적절한 양이온성 계면활성제는 예를 들어 하기 (i) 내지 (iv)와 같은 4차 암모늄 화합물을 포함한다:
- [0056] (i) 라우릴암모늄 클로라이드를 비롯한 알킬암모늄 화합물(예, (8-22C)알킬암모늄, 특히 (8-20C)알킬암모늄 화합물, 예컨대 할로겐화물);
- [0057] (ii) 알킬트리메틸 암모늄 화합물(예, (8-22C)알킬트리메틸 암모늄, 특히 (8-20C)알킬트리메틸 암모늄 화합물, 예컨대 할로겐화물), 예를 들어 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 (Cetramide), 트리메틸테트라데실암모늄 브로마이드 (Myristamide) 또는 라우릴 트리메틸암모늄 브로마이드 (Lauramide);
- [0058] (iii) 벤즈알코늄 할라이드 (예, (8-20C)알킬벤질디메틸암모늄 할라이드, 특히 (8-18C)알킬벤질디메틸암모늄 할라이드 및 이의 혼합물), 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드; 및
- [0059] (iv) 알킬피리디늄 화합물, 예를 들어 (8-20C)알킬피리디늄 화합물, 예컨대 세틸피리디늄 클로라이드 또는 브로마이드. 조성물은 단일 습윤제 또는 2종 이상의 습윤제를 포함할 수 있다.
- [0060] 일 구체예에서, 습윤제는 약학적으로 허용가능한 양이온성 또는 음이온성 계면활성제, 예컨대 4차 암모늄 화합물 또는 알칼리 금속 (8-22C)알킬 설페이트이다. 본 발명자들은 양이온성 또는 음이온성의 약학적 허용 계면활성제 (특히 양이온성 계면활성제)의 존재가, 수용성 셀룰로스 에테르 또는 이의 에스테르를 단독으로 사용하거나 계면활성제를 단독으로 사용한 것과 비교하여 제제의 침전 비율을 낮추는 데 놀랄만한 상승 효과를 나타낸다는 것을 발견하였다.
- [0061] 추가의 구체예에서, 습윤제는 양이온성 계면활성제, 특히 4급 암모늄 화합물, 더욱 구체적으로 (8-18C)알킬벤질디메틸암모늄 할라이드, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드이다.
- [0062] 또 다른 구체예에서, 습윤제는 음이온성 및 비이온성 계면활성제 또는 이의 조합으로부터 선택된다. 적절하게는 이 구체예에서, 습윤제는 음이온성 계면활성제, 구체적으로 알칼리 금속 (8-20C)알킬 설페이트, 더욱 구체적으로 알칼리 금속 도데실 설페이트이다. 더욱 더 구체적으로, 이 구체예의 습윤제는 나트륨 도데실 설페이트(나트륨 라우릴 설페이트)이다.
- [0063] 습윤제는, 습윤제의 임계 미셀 농도(CMC) 이하의 농도로 본 발명에 따른 조성물 중에 존재할 수 있다. 본 발명자들은, 제제가 흡수되는 GI관(예, 상부 장)과 유사한 값의 pH에서 용액으로부터의 제제의 침전을 습윤제가 억제한다는 것을 발견하였다. 습윤제는 미셀 형성에 의한 제제의 안정화에 필요한 CMC 이하의 농도로 존재하기 때문에, 상기한 바와 같은 발견은 놀라운 것이다.
- [0064] 수성 환경 하의 특별한 습윤제에 대한 CMC는 표준 방법, 예컨대 Wilhelmy 플레이트법을 사용하여 쉽게 결정할 수 있다 (예컨대, S. A Hagan, A. G. A Coombes, M. C. Garnett, S. E. Dunn, M. C. Davies, L. Illum and S. S. Davis, Langmuir 1996,12, 2153-2161 참조).
- [0065] 제제와 습윤제의 적절한 중량비는 1:2 ~ 500:1, 특히 1:1 ~ 300:1, 더욱 구체적으로 100:1 ~ 250:1, 더욱 더 구체적으로 150:1 ~ 200:1이다.
- [0066] 적절하게는 조성물은 습윤제 0.01~10 중량%, 예컨대 0.05~5 중량%, 특히 0.1~1 중량%, 더욱 구체적으로 0.1~0.5 중량%를 포함할 것이다.
- [0067] 적절한 수용성 셀룰로스 에테르와 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르 및, 습윤제를 함유하는 상기 개시된 조성물 중에 사용하기 위한 이의 양은, 본 발명의 제1 측면과 관련하여 상기에 개시되어 있다.
- [0068] 전술한 내용을 참조하면, 본 발명의 이 구체예의 특정 조성물은
- [0069] (a) 제제 1~99 중량부 (특히 10~98 중량부);
- [0070] (b) 습윤제 (특히 음이온성 계면활성제, 예컨대 나트륨 도데실 설페이트) 0.01~10 중량부 (특히 0.05~5 중량부); 및
- [0071] (c) 수용성 셀룰로스 에테르 (특히 히드록시프로필 메틸셀룰로스) 0.1~90 중량부 (특히 0.5~85 중량부)
- [0072] 를 포함하며, 이 때 모든 부는 중량을 기준으로 한 것이고, 중량부 (a) + (b) + (c)의 합은 100 중량부이다.
- [0073] 본 발명에 따른 또 다른 조성물은
- [0074] (a) 제제 60~99 중량부 (특히 70~85 중량부);

- [0075] (b) 습윤제 (특히, 음이온성 계면활성제 (예, 알칼리 금속 (8-20C)알킬 설페이트로부터 선택된 것, 특별히 나트륨 도데실 설페이트) 또는 양이온성 계면활성제(예, 4차 암모늄 화합물, 예를 들어 (8-18C)알킬벤질디메틸암모늄 할라이드, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드)) 0~10 중량부 (특히 0.05~5 중량부); 및
- [0076] (c) 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로스로부터 선택된 (특히 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 특별히 수용성 히드록시프로필 셀룰로스로부터 선택된) 수용성 셀룰로스 에테르 0.1~40 중량부 (특히 0.5~30 중량부)
- [0077] 를 포함하고, 이 때 모든 부는 중량을 기준으로 한 것이고, 중량부 (a) + (b) + (c)의 합은 100 중량부이며;
- [0078] 수용성 셀룰로스 에테르가 HPMC인 경우, 제제 대 HPMC의 중량비는 32:1 이하(예를 들어, 32:1~1:1, 예컨대 30:1~2:1)이다.
- [0079] 본 발명에 따른 조성물 중에 존재하는 수용성 셀룰로스 에테르 및/또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 예컨대 후술하는 바와 같은 충전제, 결합제, 붕해제 또는 필름 피막으로서 사용될 수 있다.
- [0080] 선택적인 추가 부형제를 본 발명의 약학 조성물 중에 포함시킬 수 있다. 존재할 수 있는 추가의 부형제로는, 예컨대 하나 이상의 충전제(희석제), 결합제, 붕해제 또는 윤활제 등이 있다.
- [0081] 따라서, 본 발명의 추가의 구체에는 제제, 수용성 셀룰로스 에테르 및/또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르, 습윤제 및 하나 이상의 충전제, 결합제, 붕해제 또는 윤활제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 또 다른 추가의 구체에는 제제, 수용성 셀룰로스 에테르 및/또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르, 습윤제, 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제 및 하나 이상의 윤활제를 포함하는 경구 투여용 고체 약학 조성물을 제공한다.
- [0082] 적절한 충전제로는, 예컨대 락토스(무수 형태 또는 수화된 형태, 예컨대 락토스 1수화물일 수 있음), 당, 전분(예, 옥수수, 밀, 옥수수(maize), 감자), 변형 전분(예, 열, 기계 또는 화학 변형될 수 있는 전분 가수분해물 또는 호화 전분), 미정질 전분, 만니톨, 소르비톨, 트레할로스, 말토스, 무기염(예, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 2염기성 인산칼슘(무수/2수화물) 3염기성 인산칼슘), 셀룰로스, 셀룰로스 유도체(예, 미정질 셀룰로스), 황산칼슘, 크실리톨 및 락티톨 등이 있다.
- [0083] 적절한 결합제로는, 예컨대 폴리비닐피롤리돈(예, 포비돈 K25-32, 특히 K29-32, 여기서 "K 값은" Handbook of Pharmaceutical Excipients(제3판, 2000 미국 약사회 p433)에 개시된 Fikentscher 식으로부터 얻은 평균 분자량 범위를 나타냄), 락토스(무수물 형태 또는 수화된 형태로 존재할 수 있음, 예컨대 락토스 1수화물), 전분, 변형 전분, 당, 아카시아검, 트라가칸스검, 구아검, 펙틴, 왁스 결합제, 미정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 및 이의 염(예, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스), 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 코폴리비돈, 젤라틴 및 알기네이트(예, 나트륨 알기네이트) 등이 있다.
- [0084] 적절한 붕해제로는, 예컨대 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 전분, 미정질 셀룰로스 카르복시메틸셀룰로스 및 이의 염(예컨대 나트륨 또는 칼슘 카르복시메틸셀룰로스), 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스(특히, 저 치환된 히드록시프로필셀룰로스, 즉 히드록시프로폭시기를 약 5~16 중량% 포함하는 히드록시프로필셀룰로스) 또는 알긴산 등이 있다.
- [0085] 적절한 윤활제로는, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 팔미트산, 스테아르산칼슘, 활석, 카르나우바 왁스, 경화 식물성유, 광유, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트 등이 있다.
- [0086] 첨가할 수 있는 또 다른 추가의 부형제로는 보존제, 안정화제, 항산화제, 실리카 유동 조절제, 부착 억제제 또는 활택제 등이 있다.
- [0087] 사용할 수 있는 기타 적절한 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제 및 추가의 부형제는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, (2000) American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Edition, Lachman et al. 1986; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2nd Edition, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T, 3rd edition, 1995; and Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th

Edition, 2000]에 개시되어 있다.

- [0088] 적절하게는 1종 이상의 충전제는 10~90 중량%, 예컨대 30~50 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0089] 적절하게는 1종 이상의 결합제는 0.5~50 중량%, 예컨대 0.5~10 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0090] 적절하게는 1종 이상의 봉해제는 0.5~20 중량%, 예컨대 1~10 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0091] 적절하게는 1종 이상의 윤활제는 0.1~5 중량%, 예컨대 0.5~3 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0092] 특정 부형제는 결합제 및 충전제로서 또는 결합제, 충전제 및 봉해제로서 작용할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 통상적으로, 충전제, 결합제 및 봉해제의 혼합량은, 예를 들어 조성물의 40~80 중량%를 차지한다.
- [0093] 추가의 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물은
- [0094] (a) 제제 10~80 중량부;
- [0095] (b) 음이온성 계면활성제로부터 선택된 습윤제(특히 나트륨 도데실 설페이트) 0.05~5 중량부;
- [0096] (c) 락토스(특히 락토스 1수화물), 만니톨 및 미정질 셀룰로스로부터 선택된 1종 이상의 충전제 10~60 중량부;
- [0097] (d) 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 및 나트륨 전분 글리콜레이트로부터 선택된 1종 이상의 봉해제 1~10 중량부;
- [0098] (e) 폴리비닐피롤리돈(특히 포비돈(더욱 구체적으로 K29-32) 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스(특히, 등급 1828, 2208, 2906, 더욱 구체적으로 전술한 바와 같은 동점도가 2~18 cP인 2910)로부터 선택된 결합제 1~20 중량부; 및
- [0099] (f) 윤활제(예, 스테아르산마그네슘) 0~3 중량부를 포함하고,
- [0100] 여기서 모든 부는 중량을 기준으로 한 것이고, 중량부 (a) + (b) + (c) + (d) + (e) + (f)의 합은 100 중량부이며,
- [0101] (d) 또는 (e)로부터 선택된 성분들 중 하나 이상은 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스 나트륨으로부터 선택된 수용성 셀룰로스 에테르를 포함한다.
- [0102] 이 구체예에서, 조성물의 성분 (e)는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 것이 바람직하다.
- [0103] 본 발명에 따른 약학 조성물은 제제와 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 포함하는 물리적 혼합물로서 적절하게 조제된다. 대안적으로, 제제와 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 별도로 또는 동시에 환자에게 투여할 수 있다. 제제와 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르가 별도로 투여되는 경우, 임의의 순서, 예컨대 제제를 투여한 후 셀룰로스를 투여하거나, 또는 그 반대 순서로 조성물의 성분들을 투여할 수 있다. 별도 투여를 이용하는 경우, 조성물의 2가지 성분의 투여 간격은 제제의 침전에 대한 억제 효과가 상실되지 않도록 해야 한다. 통상적으로 20분 미만, 예컨대 10분 미만이면 충분하다. 그러나, 일반적으로 본 발명의 조성물의 성분들은 실질적으로 동시에, 편리하게는 정제 또는 캡슐 제제와 같이 조성물의 모든 성분을 함유하는 단일 제형으로서 투여된다.
- [0104] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 경구용 제형, 예컨대 적절한 액매 중의 용액 또는 현탁액과 같은 액체 조제물 또는 분말 혼합물로서 조제된다. 그러나, 일반적으로 약학 조성물은 경구 투여용으로 적절한 고체 제형, 특히 1일 경구 투여용으로 적절한 고체 단위 제형으로서 제조된다. 적절한 고체 제형의 예로는 정제, 환제, 과립 또는 캡슐 제제를 포함한다.
- [0105] 본 발명에 따른 약학 조성물이 정제, 펠릿 또는 과립과 같은 고체 제형인 경우, 고체 조성물은 경우에 따라 적절한 피막, 예컨대 필름 피막을 더 포함한다. 피막은, 예컨대 수분 유입 또는 빛에 의한 분해에 대해 보호를 제공하거나, 제형에 색상을 부여하거나, 또는 제제의 제형으로부터의 방출을 변형 또는 조절하기 위해서 사용될 수 있다.
- [0106] 본 발명의 조성물에 적용할 수 있는 적절한 피막, 예컨대 필름 피막은 필름 형성제(예, 당), 또는 더욱 구체적으로 필름 형성 중합체를 포함한다. 적절한 당 피막은 공지되어 있으며, 예컨대 수크로스 또는 락토스를 포함한다. 적절한 필름 형성제로는, 예를 들어 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 비롯하여 셀룰로스 에테르, 에스테르 및 혼합된 에테르와 에스테르 등의 필름 형성 중합체, 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트

또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트; 필름 형성 아크릴 중합체, 예컨대 메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체; 및 필름 형성 비닐 중합체, 예컨대 폴리비닐 알콜 또는 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 등이 있다. 적절하게는 필름 형성 중합체는 수용성 필름 형성 중합체, 특히 수용성 셀룰로스 에테르, 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (특히 (20℃에서 2% w/v 용액 중에서 측정시) 동점도가 2~18 cP인 히드록시프로필 메틸셀룰로스와, 전술한 바와 같은 등급 1828, 2208, 2906 및 특히 2910로부터 선택된 것)이다. 사용된 필름 형성제의 양은 필름 피막의 목적하는 성질에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 필름 형성제는 필름 피막의 40~90 중량%, 예컨대 50~80 중량%의 양으로 존재한다. 필름 형성제는 통상적으로 본 발명에 따른 조제물의 0.5~5 중량%, 적절하게는 1~3 중량%로 존재한다.

[0107] 경우에 따라 필름 피막은 가소제, 착색제, 분산 조제 및 유백제와 같은 추가 성분을 포함한다. 가소제를 사용하여 필름 가요성 및 내구성과 필름 피막의 부착 성질을 개선시킬 수 있다. 적절한 가소제의 예로는 글리세린, 아세틸화된 모노글리세라이드, 시트레이트 에스테르(예, 트리에틸 시트레이트), 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예, 분자량이 200~500, 특히 300인 폴리에틸렌 글리콜), 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트), 트리글리세라이드(예, 피마자유) 또는 프탈레이트 에스테르(예, 디에틸프탈레이트) 등이 있다. 일반적으로 가소제가 사용되는 경우, 필름 피막의 중량을 기준으로 1~20 중량%, 예컨대 5~15 중량%의 양으로 존재한다.

[0108] 적절한 유백제 및 착색제가 공지되어 있으며, 이산화티탄, 산화제2철(예, 산화철) 등이 있다.

[0109] 적절한 분산 조제로는, 예컨대 활석이 있다.

[0110] 본 발명의 일 구체예에서, 필름 피막은

[0111] (i) 수용성 셀룰로스 에테르 (적절하게는 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 특히 (20℃의 2% w/v 용액에서 측정시) 동점도가 2~18 cP인 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 예컨대 동점도가 5~7 cP인 전술한 바와 같은 등급 2910, 1828, 2208 또는 2906) 50~100 중량부(적절하게는 50~80 중량부);

[0112] (ii) 가소제 (적절하게는 폴리에틸렌 글리콜, 특히 분자량이 200~500인 폴리에틸렌 글리콜) 0~25 중량부 (특히 5~20 중량부); 및

[0113] (iii) 유백제(적절하게는 이산화티탄), 착색제 (적절하게는 산화철) 및 분산 조제를 합쳐서 0~50 중량부(특히 0~30 중량부)

[0114] 를 포함하고, 여기서 모든 부는 중량을 기준으로 한 것이고 (i) + (ii) + (iii)의 합은 100 중량부이다.

[0115] 피막은, 예컨대 조성물의 0.5~10 중량%, 특히 1~6 중량%, 바람직하게는 2~3 중량%를 구성할 수 있다. 적절한 필름 피막은 조성물에서의 적용 전에 물과 경우에 따라 HPMC와 같은 셀룰로스 에테르 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 가소제로 희석될 수 있는 농축물로 시판된다. 그러한 농축물로는 Opaspray™ Brown M-1-25092 및 Opaspray Yellow M-1-22842과 같이 Colorcon에서 입수가 가능한 Opaspray™ 피막 등이 있다.

[0116] 본 발명의 특정 구체예에 있어서, 약학 조성물은

[0117] (i) 제제를 포함하는 코어; 및

[0118] (ii) 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르 또는 (바람직하게는) 수용성 셀룰로스 에테르를 포함하는 피막

[0119] 을 포함하는 고체 약학 조성물(예, 정제, 펠릿 또는 과립 제형)을 포함한다.

[0120] 이 구체예에서, 적절한 수용성 셀룰로스 에테르는 전술한 바와 같으며, 특히 히드록시프로필 메틸셀룰로스(특히 등급 1828, 2208, 2906, 특별히 동점도가 2~18 cP인 2910)이다. 이 구체예에서 사용하기 위한 적절한 수용성 에테르의 에스테르는 본 발명의 제1 측면과 관련하여 전술된 바와 같다. 적절하게는 피막은 본 명세서 중에 개시된 바와 같은 필름 피막으로서 적용된다. 제제를 포함하는 코어는 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르(와 경우에 따라 전술한 바와 같은 기타 추가의 부형제)를 포함하는 전술한 바와 같은 임의의 조성물을 포함할 수 있다. 대안적으로, 코어는 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 함유하지 않고 제제를 포함할 수 있다. 따라서, 이 구체예에서, 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 전적으로 피막 중에 존재할 수 있다. 대안적으로, 수용성 셀룰로스 에테르(들) 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 코어와 피막 양쪽에 존재할 수 있다.

[0121] 본 발명의 추가의 구체예에서, (i) 제제를 포함하는 코어; 및 (ii) 피막(특히 필름 피막)을 포함하는 고체 약학 조성물(예, 정제, 펠릿 또는 과립 제형)이 제공되며, 여기서 수용성 셀룰로스 에테르 및/또는 수용성 셀룰로스

에테르의 에스테르는 코어 또는 피막 중 하나 이상에 존재한다. 이 구체예에서, 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 전적으로 피막 내에 존재하거나, 전적으로 코어 내에 존재하거나, 또는 코어와 피막 양쪽에 존재할 수 있다.

- [0122] 또 다른 특정 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물은 필름 피막으로 피복된 코어를 포함하는 경구용으로 적합한 정제, 펠릿 또는 과립이며, 상기 코어는
- [0123] 제제 (특히 유리 염기 형태) 45~55 중량%;
- [0124] 락토스 (특히 락토스 1수화물) 25~40 중량%;
- [0125] 미정젤 셀룰로스 5~15 중량%;
- [0126] 붕해제 (특히 크로스카르멜로스 나트륨) 2~6 중량%;
- [0127] 포비돈 (특히 K29-32) 1~5 중량%;
- [0128] 나트륨 도데실 설페이트 0.05~1 중량% (특히 0.1~0.5 중량%); 및
- [0129] 윤활제 (특히 스테아르산마그네슘) 0.1~4 중량%
- [0130] 를 포함하고, 상기 필름 피막은
- [0131] 수용성 셀룰로스 에테르 (특히 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 더욱 구체적으로 동점도가 5~7 cP인 등급 2910) 0.5~3 중량%;
- [0132] 가소제 (특히 폴리에틸렌 글리콜, 더욱 구체적으로 분자량이 200~500, 특히 300인 폴리에틸렌 글리콜) 0~0.5 중량% (특히 0.05~0.5 중량%);
- [0133] 분산 조제 (적절하게는 활석) 0~0.5 중량% (특히 0.1~0.4 중량%);
- [0134] 유백제 (적절하게는 이산화티탄) 0~0.5 중량% (특히 0.1~0.4 중량%); 및
- [0135] 착색제 (특히 산화철) 0~0.5 중량% (특히 0.001~0.4 중량%)
- [0136] 를 포함하고, 여기서 모든 %는 조성물의 총 중량을 기준으로 한 것이다.
- [0137] 본 발명의 약학 조성물은, 일반적으로 당업계에 공지된 표준 방법과 제조 공정을 사용하여, 예컨대 성분의 건식 블렌딩, 또는 특히 습식 과립화 방법 이후 압축으로 인한 정제의 형성 또는 적절한 캡슐로의 충전으로 제조할 수 있다. 적절한 습식 과립화 방법은, 예컨대 제제와 함께 1종 이상의 충전제, 또는 붕해제의 전부 또는 일부와 경우에 따라 수용성 셀룰로스 에테르 및/또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르, 습윤제 및/또는 1종 이상의 결합제와 필요에 따라 기타 추가의 부형제를, 예컨대 과립기로 블렌딩하는 단계를 포함한다. 그 다음 생성되는 분말 블렌드를 소량의 정제수, 경우에 따라 (수용성 셀룰로스 에테르일 수 있는) 습윤제 및/또는 1종 이상의 결합제를 포함하는 정제수로 과립화한다. 큰 응집체를 파쇄하기 위해 과립체를 스크린에 통과시키고, 건조하고, 밀에 통과시킨다. 임의의 잔존하는 붕해제 및 윤활제를 밀링된 과립에 첨가하고, 블렌딩 후에 생성된 균질 혼합물을 정제로 압축한다. 대안적으로, 밀링된 과립체를 적절한 캡슐에 충전하여 캡슐 제형을 형성한다.
- [0138] 적절한 무수 블렌딩 방법은, 예를 들어 제제와 함께, 수용성 셀룰로스 에테르 및/또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르 및 경우에 따라 습윤제, 1종 이상의 충전제, 1종 이상의 결합제 및 1종 이상의 붕해제와 필요에 따라 기타 추가의 부형제를 블렌딩하는 것을 포함한다. 블렌딩 전에 블렌드의 성분 또는 블랜드 자체를 메쉬 스크린, 예컨대 400~700 μm 메쉬 스크린에 통과시킬 수 있다. 스크리닝할 수 있는 윤활제를 블랜드에 첨가하고, 균질 혼합물이 얻어질 때까지 계속 블렌딩한다. 그 다음 혼합물을 정제로 압축한다. 대안적으로, 혼합물을 적절한 캡슐에 충전하여 캡슐 제형을 제공할 수 있다.
- [0139] 성분의 첨가 순서와 그 스크리닝 및 정제로 압축하기 전의 블렌딩을 비롯한 무수 블렌딩과 습식 과립화 방법의 변형법을 당업자들에게 공지된 원리에 따라 실시할 수 있음을 알 것이다.
- [0140] 예컨대 조성물을 필름 피막으로 피복한 경우, 종래 방법을 사용하여, 예컨대 필름 피막 조제물, 특히 수계 필름 피막 조제물로 피복함으로써 피막을 적용할 수 있다. 필름 피막 조제물을, 예컨대 스프레이 피복 또는 유동화된 상 피복에 의해 본 발명에 따른 조성물에 적용할 수 있다. 수용성 셀룰로스 에테르 및/또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 포함하는 필름 피막 제공은 본 발명에 따른 조성물에 존재하는 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 제공하기 위해 편리하게 사용될 수 있다.

- [0141] 조성물을 캡슐 제형으로서 제조하는 경우, 조성물은 먼저 분말이나 과립으로 제조된 후 캡슐로 충전되어 캡슐 제형을 제공하며, 적절한 캡슐은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 경질 젤라틴, 수용성 셀룰로스 에테르(예, 히드록시프로필 메틸셀룰로스) 및 전분 캡슐 등이 있다. 캡슐이 수용성 셀룰로스 에테르를 함유하는 경우, 캡슐을 사용하여 본 발명에 따른 조성물 중에 존재하는 수용성 셀룰로스 에테르를 제공할 수 있다.
- [0142] 따라서, 본 발명의 추가의 측면은 제제와 수용성 셀룰로스 에테르 및/또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르와 경우에 따라 기타 부형제를 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조 방법을 제공하며, 여기서 제제, 수용성 셀룰로스 에테르, 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르와 선택성분인 부형제는 본 발명의 제1 측면과 관련하여 전술한 바와 같다. 조성물의 성분을 혼합하는 적절한 방법은 이하에 개시되어 있다.
- [0143] 제제는 항증식 활성을 보유하고, 따라서 본 발명의 조성물은 국제 특허 출원 WO 96/33980호에 개시된 것과 같은 병태의 치료에 유용하다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 폐암(예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 유방암, 전립선암, 난소암, 결장직장암, 위암(gastric cancer), 뇌암(예, 신경아교종 및 뇌하수체 선종), 머리 및 목암, 방광암, 췌장암, 식도암, 위암(stomach cancer), 신장암, 피부암(예, 악성 흑색종), 부인과암(예, 경부암, 자궁내막암, 질암, 외음부암 및 자궁암) 및 갑상선암 등의 여러가지 공통 인간 암 치료와, 광범위한 백혈병, 림프양 악성종양 및 고체 종양, 예컨대 암종 및 육종의 치료에 유용하다. 또한, 본 발명의 조성물은 과도한 세포 증식, 예컨대 양성 피부 과다형성증(예, 건선) 및 양성 전립선 비대증(BPH)을 비롯한 다른 질병의 치료에 유용할 것으로 예상된다.
- [0144] 본 발명의 또 다른 측면은 약제로서 사용하기 위해 상기 개시된 바와 같은 본 발명에 따른 약학 조성물을 제공한다.
- [0145] 본 발명의 조성물 중에 존재하는 제제는 erbB1 수용체 티로신 키나제 억제 활성으로부터 생기는 것으로 생각되는 항암 성질과 같은 항증식 성질을 보유한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 전적으로 또는 부분적으로 erbB1 수용체 티로신 키나제에 의해 매개되는 질병 또는 의약적 병태의 치료에 유용할 것으로 예상된다. 즉, 본 발명의 조성물은 치료를 요하는 온혈 동물에서 erbB1 수용체 티로신 키나제 억제 효과를 생성하는 데 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 erbB1 수용체 티로신 키나제의 억제를 특징으로 하는 악성종양 세포의 증식을 치료하는 방법을 제공한다. 즉, 본 발명의 조성물을 사용하여 erbB1 수용체 티로신 키나제의 억제에 의해 전적으로 또는 부분적으로 매개되는 항증식 효과를 생성할 수 있다. 따라서, 본 발명의 활성 물질은 항증식 효과를 제공함으로써 건선 및/또는 암의 치료, 특히 전술한 암과 같은 erbB1 수용체 티로신 키나제 민감성 암의 치료에 유용할 것으로 기대된다.
- [0146] 본 발명의 일 구체예에서, 온혈 동물(바람직하게는 인간)에서 항증식 효과를 생성하는 데 사용하기 위한 전술한 본 발명에 따른 약학 조성물이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 암의 치료에 사용하기 위한 전술한 바와 같은 본 발명에 따른 약학 조성물이 제공된다. 또 다른 구체예에서, erbB1 수용체 티로신 키나제의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본 발명에 따른 약학 조성물이 제공된다.
- [0147] 본 발명의 또 다른 측면은, 온혈 동물(바람직하게는 인간)에서 항증식 효과를 생성하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 전술한 본 발명에 따른 조성물의 용도를 제공한다.
- [0148] 본 발명의 또 다른 측면은, 암의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 전술한 본 발명의 조성물의 용도를 제공한다.
- [0149] 본 발명의 또 다른 측면은 전술한 본 발명의 제1 측면에 따른 조성물을 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 제제가 필요한 환자의 GI관에서 용액으로부터 제제가 침전되는 비율을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0150] 본 발명의 또 다른 측면은 온혈 포유류(바람직하게는 인간)의 GI관에서 용액으로부터 제제가 침전되는 비율을 억제하는 약제의 제조에 있어서의 전술한 본 발명의 제1 측면에 따른 조성물의 용도를 제공한다.
- [0151] 본 발명의 추가의 측면은 온혈 포유류(바람직하게는 인간)의 GI관에서 용액으로부터 제제를 침전시키는 비율을 억제하기 위한 제제를 포함하는 약제의 제조에 있어서의 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 용도를 제공한다.
- [0152] 본 발명의 추가의 측면은 전술한 본 발명의 제1 측면에 따른 약학 조성물을 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 제제를 요하는 환자에서 제제의 생체이용율 및/또는 혈장 농도의 환자별 편차를 줄이는 방법을 제공한다.
- [0153] 본 발명의 추가의 측면은 제제의 생체이용율 및/또는 혈장 농도의 환자별 편차를 줄이는 약제의 제조에 있어서

의 전술한 본 발명의 제1 측면에 따른 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0154] 본 발명의 추가의 측면은 제제의 생체이용율 및/또는 혈장 농도의 환자별 편차를 줄이기 위한 제제를 함유하는 약제의 제조에 있어서의 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 용도를 제공한다.

[0155] 본 발명의 상기 측면에서, 제제는 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르와 함께 투여할 수 있으며, 대안적으로 제제 및 셀룰로스 에테르 또는 이의 에스테르는 제제와 셀룰로스를 각각 함유하는 개별 제형으로서 별도로 투여할 수 있다. 그러나, 일반적으로 제제와 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르는 함께, 예컨대 물리적 혼합물로서, 적절한 경구용 제형(예, 정제, 과립 또는 캡슐 제형)으로 투여된다.

[0156] 본 발명의 추가의 측면에 따라서, 제제를 포함하는 단위 제형 및 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 포함하는 단위 제형을, 경우에 따라서 키트의 사용 지침서와 함께 포함하는 키트가 제공된다. 키트 내의 단위 제형들은 전술한 바와 같이 동시에 또는 순차적으로 환자에게 투여할 수 있다.

[0157] 본 발명의 추가의 측면은 수용액으로부터 제제가 침전되는 것을 억제하기 위해 사용되는 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 용도를 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명의 이러한 측면에 따른 사용은, 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 부재 하에 동일한 수용액으로부터의 제제의 침전 비율과 비교하여, 용액의 pH 변화, 특히 pH 증가에 의해 유도되는 수용액으로부터의 제제의 침전 비율을 줄인다. 더욱 더 구체적으로, 본 발명의 이 측면에 따른 사용은, 환자의 위로부터, 제제가 흡수되는 GI관(주요 부위는 상부 장일 것으로 생각됨)의 고 pH 영역으로 제제가 통과함에 따라 생체내에서의 수용액으로부터 제제의 침전을 억제한다. 상기 언급한 바와 같이, 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 제제와 적절하게 혼합하여 전술한 약학 조성물을 제공한다. 따라서, 본 발명의 일 구체예에서, 환자에게 약학 조성물을 투여한 후에 생체 내에서 수용액으로부터 제제의 침전을 억제하기 위해 사용되는, 경구 투여용으로 된 약학 조성물(적절하게는 정제 또는 캡슐과 같은 고체 약학 조성물) 중에서의 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 용도가 제공된다.

[0158] 특정한 증식성 질병의 치료 또는 예방 치료를 위해 필요한 본 발명의 조성물의 투여량은, 예를 들어 처리된 숙주와 치료할 병의 경중에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제제의 1일 투여량은 체중 1 kg당 0.5~15 mg이다. 더욱 바람직하게는, 제제를 포함하는 조성물의 1일 투여량은 체중 1 kg당 1~10 mg이다. 제제를 함유하는 조성물의 단위 투여량은 1~1000 mg, 편리하게는 100~750 mg, 더욱 편리하게는 200~600 mg, 바람직하게는 약 250 mg이 고려된다. 그러한 단위 투여량에서 제제와 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 적절한 비율은 전술한 바와 같은 범위이다.

[0159] 본 발명은 하기의 비제한적인 실시예에 의해 예시되며, 제제는 화학식 I의 화합물의 유리 염기 형태로 존재한다.

[0160] 실시예에서는 하기의 약어가 사용되었다:

[0161] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피

[0162] ACN: 아세토니트릴

[0163] HPMC: 히드록시프로필 메틸셀룰로스.

실시예

[0168] 실시예 1: 피복된 정제 제형

[0169] 정제 코어

[0170] 제제 250.0 mg

[0171] 락토스 1수화물² 163.5 mg

[0172] 미정질 셀룰로스⁴ 50.0 mg

[0173] 크로스카르멜로스 나트륨⁵ 20.0 mg

[0174]	포비돈 ³	10.0 mg
[0175]	나트륨 라우릴 설페이트 ⁶	1.5 mg
[0176]	스테아르산마그네슘 ⁷	5.0 mg
[0177]	정제 피막	
[0178]	히드록시프로필 메틸셀룰로스 ¹	8.16 mg
[0179]	폴리에틸렌 글리콜 300 ⁸	1.60 mg
[0180]	활석 ⁹	1.18 mg
[0181]	이산화티탄 ⁹	1.18 mg
[0182]	황색 산화철 ⁹	0.04 mg
[0183]	실시예의 제형은 편리한 습식 과립화, 압축 및 필름 피복 공정으로 제조하였다. 제제, 락토스 1수화물, 미정질 셀룰로스 및 크로스카르멜로스 나트륨을 고전단 과립기에서 함께 혼합하여 균질한 혼합물을 생성하였다. 포비돈 및 나트륨 라우릴 설페이트의 수용액을, 적절한 습식 덩어리가 얻어질 때까지 혼합하면서 분말에 첨가하였다. 습식 과립을 적절한 스크린에 통과시켜 큰 입자를 제거한 다음 건조하였다. 건조된 과립을 추가 스크린에 통과시키고, 사전 밀링된 스테아르산마그네슘과 블렌딩하였다. 생성된 과립을 정제 코어로 압축한 다음, 통상적인 팬 피복기를 사용하여 피복하였다. 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 300, 활석, 이산화티탄 및 황색 산화철의 수성 현탁액을 정제 코어 상에 분무하여 필름 피막을 도포하였다.	
[0184]	후술하는 pH 이동 침전법을 사용하여 정제를 시험하였다.	
[0185]	실시예 2: 피복된 정제 제형	
[0186]	정제 코어	
[0187]	제제	250.0 mg
[0188]	락토스 1수화물 ²	163.5 mg
[0189]	미정질 셀룰로스 ⁴	50.0 mg
[0190]	크로스카르멜로스 나트륨 ⁵	20.0 mg
[0191]	포비돈 ³	10.0 mg
[0192]	나트륨 라우릴 설페이트 ⁶	1.5 mg
[0193]	스테아르산마그네슘 ⁷	5.0 mg
[0194]	정제 피막	
[0195]	히드록시프로필 메틸셀룰로스 ¹	7.65 mg
[0196]	폴리에틸렌 글리콜 300 ⁸	1.5 mg
[0197]	이산화티탄 ¹⁰	0.50 mg
[0198]	황색 산화철 ¹⁰	0.90 mg
[0199]	적색 산화철 ¹⁰	0.90 mg

- [0200] 각주: 실시예 1 및 2에서 하기 부형제를 사용하였다:
- [0201] [1] Shin Etsu에서 입수가 가능한 HPMC 606 등급 2910, 6 cP 동점도 (20℃에서 수중 2% w/v에서 측정).
- [0202] [2] 락토스 1수화물 - Pharmatose (네덜란드 베겔의 DMV International에서 입수가 가능),
- [0203] [3] Plasdone(등록상표) 포비돈 K29-K32 (미국 뉴저지주 웨인의 International Speciality Products에서 입수가 가능).
- [0204] [4] Avicel(등록상표) 미정질 셀룰로스 (미국 펜실베이니아주 필라델피아의 FMC International에서 입수가 가능).
- [0205] [5] Ac-Di. Sol(등록상표) (미국 펜실베이니아주 필라델피아의 FMC International에서 입수가 가능).
- [0206] [6] 나트륨 라우릴 설페이트 (영국 올드버리의 Albright and Wilson에서 입수가 가능).
- [0207] [7] 스테아르산마그네슘 (미국 미조리주 세인트루이스의 Mallinckrodt에서 입수가 가능).
- [0208] [8] 폴리에틸렌 글리콜 300 (영국 런던 Reagent Chemical Services Ltd에서 입수가 가능).
- [0209] [9] 황색 산화철, 이산화티탄, 활석 및 HPMC606의 일부는 영국 켄트 다프포드의 Colorcon Ltd에서 입수가 가능한 Opaspray Yellow M-1-22842로 제공되어 있다.
- [0210] [10] 적색 및 황색 산화철, 이산화티탄, 활석 및 HPMC606의 일부는 영국 켄트 다프포드의 Colorcon Ltd에서 입수가 가능한 Opaspray Brown M-1-25092로 제공되어 있다.
- [0211] 상기 제형은 실시예 1에 개시된 것과 유사한 습식 과립화, 압축 및 필름 피복법을 사용하여 제조하였다. 적색 산화철, 황색 산화철 및 이산화티탄을 포함하는 농축물 (Opaspray™ Brown M-1-25092, Colorcon에서 입수가 가능) 을 사용하여 필름 피막을 도포하였다. 물, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 HMPC를 함유하는 염기 중에 농축물을 희석 하여 필름 피막을 제공하고, 이를 팬 피복기에서 정제 코어에 도포하였다.
- [0212] 후술하는 pH 이동 침전법을 사용하여 정제를 시험하였다.
- [0213] **pH 이동 용해법**
- [0214] 상기 실시예에 개시된 제형을 500 ml 0.07N HCl (약 pH 1.5) 및 염화나트륨 (0.2% w/v)을 포함하는 매체 중에 37℃에서 1 시간 동안 용해시켰다(패들 속도 100 rpm). 60분이 되면 5 ml 샘플을 취하고, 매체를 교체하였다. 샘플의 HPLC 분석(전술)으로 제제의 100%가 용액 중에 있음을 확인하였다.
- [0215] 2.5M KH₂PO₄/16.72% (w/v) NaOH 용액 10 ml를 첨가하여 pH를 6.5로 이동시켰다. pH 조정후 2, 5, 15, 30, 45 및 60분에 플라스틱 주사기로 샘플 5 ml를 분리하고, 각 샘플링 시점 후에 매체를 교체하였다. 각 샘플을 상온에서 15분간 원심분리한 다음(14,000 rpm), 하기 조건을 사용하여 HPLC로 분석하였다:
- [0216] 용출제: 38% ACN/62% 물/0.6% 아세트산암모늄
- [0217] 컬럼: 10 cm x 3 mm (내경) INERTSIL ODS-3¹¹. (가드가 구비됨)
- [0218] 검출 파장: 247 nm
- [0219] 유속: 0.9 ml/분
- [0220] 주입 부피: 20 µl
- [0221] 체류 시간: 약 6분
- [0222] 각주 [11]: 3 µm를 함유하는 Hichrom의 컬럼.
- [0223] **비교예 1**
- [0224] 상기 pH 이동 침전법을, 제제만 250 mg 사용하여 반복하였다.
- [0225] **결과**
- [0226] 도 1은 실시예 1 및 2와 비교예 1에 상세히 설명된 제형에 대한 pH 이동 침전 프로필을 도시한다. 이 결과는, pH 6.5로의 이동 후에 제제의 침전율이 제제를 단독으로 사용한 경우보다 본 발명의 조성물(실시예 1 및 2)의 경우에 더욱 낮다는 것을 입증하는 데, 이것은 제제가 본 발명에 따른 조성물에 함유되어 있을 때 과포화가 장

기간 유지된다는 것을 나타내는 것이다.

[0227] pH 이동 침전 테스트는, 제제가 위의 산성 환경으로부터, 제제의 최대 고유 흡수 부위로 생각되는 상부 장의 알칼리 환경으로 이동함에 따른 저 pH에서 고 pH로의 변화 효과를 모의한 것이다. 도 1은, 본 발명에 따른 조성물이 pH 6.5로의 이동 후에 용액으로부터의 제제의 침전율을 유의적으로 감소시킨다는 것을 명백하게 도시한다. 이것은 약동학적 성질의 개선, 예컨대 흡수 및/또는 생체이용율의 증가를 산출할 것으로 예상되며, 제제의 생체이용율 및/또는 혈장 농도의 환자별 편차를 줄일 수 있다.

[0228] **실시예 3 내지 13**

[0229] 전술한 조성물은, 제제와 부형제(들)의 필요량을 막자사발에 칭량하여 제조하였다. 욱안으로 균질한 혼합물이 얻어질 때까지 성분들을 막자로 혼합하였다.

[0230] **실시예 3**

[0231] 제제 250 mg

[0232] 메틸셀룰로스 8.16 mg

[0233] **실시예 4**

[0234] 제제 250 mg

[0235] 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 8.16 mg

[0236] **실시예 5**

[0237] 제제 250 mg

[0238] 히드록시프로필셀룰로스 8.16 mg

[0239] **실시예 6**

[0240] 제제 250 mg

[0241] 히드록시에틸셀룰로스 8.16 mg

[0242] **실시예 7**

[0243] 제제 250 mg

[0244] 히드록시프로필 메틸셀룰로스 8.16 mg

[0245] **실시예 8**

[0246] 제제 250 mg

[0247] 히드록시프로필 메틸셀룰로스 100 mg

[0248] **실시예 9**

[0249] 제제 250 mg

[0250] 히드록시프로필 메틸셀룰로스 75 mg

[0251] **실시예 10**

[0252] 제제 250 mg

[0253] 히드록시프로필 메틸셀룰로스 25 mg

[0254] **실시예 11**

[0255] 제제 250 mg

[0256] 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 8.16 mg

[0257] **실시예 12**

- [0258] 제제 250 mg
- [0259] 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 8.16 mg
- [0260] **실시예 13**
- [0261] 제제 250 mg
- [0262] 히드록시프로필 메틸셀룰로스 8.16 mg
- [0263] 나트륨 라우릴 설페이트 1.5 mg
- [0264] **실시예 14**
- [0265] 제제 250 mg;
- [0266] 히드록시프로필 메틸셀룰로스 8.16 mg; 및
- [0267] 벤즈알코늄 클로라이드 1.5 mg
- [0268] 을 함유하는 조성물은, 상기 실시예 7에 개시된 방법을 사용하여 제제 (250 mg) 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (8.16 mg)를 함유하는 조성물을 제조함으로써 (실시예 1 및 2와 관련하여 상기 개시된 바와 같은) pH 이동 용해 테스트의 산성 매체 중에서 현장에서 제조하였다. 그 다음, 이 조성물을 pH 용해 테스트의 산성 용해 매체에 첨가하고, 편의상 벤즈알코늄 클로라이드는 제제, 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 함유하는 용해 매체에 첨가하였다. 상기 개시된 조성물은, 제제와 히드록시프로필 메틸셀룰로스의 혼합물에 벤즈알코늄 클로라이드를 직접 첨가하여 제조할 수 있다. 이 방법은 대량 조성물 배치의 제조에 특히 적합하다.
- [0269] **비교예 2 내지 4**
- [0270] 제제를 포함하는 하기 비교용 조성물은 실시예 3 내지 13에 대해 전술한 바와 동일한 방법을 사용하여 혼합물로써 제조하였다.
- [0271] **비교예 2**
- [0272] 제제 250 mg
- [0273] 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 8.16 mg
- [0274] **비교예 3**
- [0275] 제제 250 mg
- [0276] 에틸셀룰로스 8.16 mg
- [0277] **비교예 4**
- [0278] 제제 250 mg
- [0279] 셀룰로스 아세테이트 8.16 mg
- [0280] **대조군 샘플**
- [0281] 상기 실시예 3 내지 13의 조성물과 비교하기 위해 제제 250 mg으로만 구성된 대조군 샘플을 제조하였다.
- [0282] 실시예 3 내지 14와 비교예 2 내지 4에 사용된 부형제는 모두 시판되며, 하기와 같은 특징을 갖는다;
- [0283] 히드록시프로필 메틸셀룰로스는 Shin-Etsu의 Pharmacoat 606으로서, 점도가 6 cP였다(20℃의 2w/v% 수용액에서 USP법 USP 24, NF 19, 2000, p843-844 및 USP 24, NF 19, 2000 p2002-2003으로 측정됨).
- [0284] 벤즈알코늄 클로라이드는 Fluka에서 입수하였다.
- [0285] 메틸셀룰로스는 Fluka에서 입수한 Methocel MC, 점도 10-25 cP였다 (20℃의 2% w/v 수용액).
- [0286] 히드록시프로필 셀룰로스는 Aldrich에서 입수하였다. 평균 MW 370,000. 점도 150-400 cP (브룩필드 스피들 2번, 60 rpm, 2% w/v 수용액, 25℃).
- [0287] 나트륨 카르복시메틸셀룰로스는 Luxara 1316PA였다 (Arthur Branwell & Co Ltd에서 입수). 치환도 0.8-0.95.

점도 900-1500 cP (1% w/v 용액).

[0288] 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트는 Aldrich에서 입수하였다. 점도 규격 25℃에서 45-90 cP, 실제 샘플 점도 25℃에서 66.20 cP.

[0289] 에틸셀룰로스는 Fisher에서 입수하였다.

[0290] 셀룰로스 아세테이트는 Fisher에서 입수하였다. 점도 75-100 cP (25℃에서 95% 아세톤/물 중의 6% w/v 용액).

[0291] HPMC 아세테이트 숙시네이트는 Shin-Etsu로부터 입수한 Aqoat AS-LG였다. Kinematic 점도 2.4-3.6 mm²/s (일본 약학 부형제 1993에 개시된 방법에 따라 측정).

[0292] HPMC 프탈레이트는 Shin-Etsu에서 입수한 HP55였다. 점도 $4 \times 10^{-5} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (메탄올과 메틸렌 클로라이드의 동중량 혼합물 중 10 중량%, USP 24, NF 19, 2000 p2002-2003에 개시된 USP/NF법에 따라 측정).

[0293] 히드록시에틸셀룰로스는 Aldrich에서 입수하였다. 점도 규격 80-125 cP (25℃에서 수중 2% w/v 용액. 실제 점도 107 cP. Mw 약 250 000.

[0294] 하기 (i) 내지 (iv)에 개시된 것을 제외하고는 실시예 1 및 2에 개시된 것과 유사한 pH 이동 용해 테스트를 이용하여 실시예 3 내지 14와 비교예 2 내지 4의 조성물을 테스트하였다;

[0295] (i) 각 조성물을 병에 칭량하고 산성 용해 매체 450 ml에 첨가하였다. 새로운 산성 매체 50 ml를 더 사용하여 병을 헹구고, 주 용해 매체에 세척물을 첨가하여 조성물을 완전히 전달하였다(산성 매체의 총 부피 = 500 ml).

[0296] (ii) 실시예 7 및 13에서, 실시예의 조성물을 부피 측정 플라스크 중에서 산성 매체 50 ml에 용해시키고, 생성된 용액은 산성 용해 매체 400 ml를 함유하는 용해 용기에 넣었다. 산성 매체 50 ml를 더 사용하여 플라스크를 헹구어 조성물을 용해 용기로 완전히 옮겼다. 또한, 이 방법을 사용하여 제제만을 250 mg 함유하는 대조군 샘플에 대한 pH 이동 용해 프로파일을 측정하였다.

[0297] (iii) 실시예 14에서, 편의상, 산성 용해 매체 중에 제제와 HPMC를 포함하는 용해 용기에 벤즈알코올 클로라이드를 첨가하였다(실시예 14 참조).

[0298] (iv) 실시예 3, 5, 9 및 14와 대조군 샘플(제제 단독)의 경우, 용해 매체 샘플을 60분에 분리하였다(pH 이동 전에 용액 중 제제의 양을 결정하기 위해서 약 pH 1.5의 산성 매체를 사용하였다). 실시예 1 및 2에 개시된 바와 같이 pH 조정 후 60분 이내에 추가의 샘플을 취하였다. 남은 실시예와 비교예를 위해서, pH를 1.5에서 6.5로 조정한 지 5분 후에 샘플링을 중단하였다.

[0299] 결과

[0300] 수용성 셀룰로스 에테르의 효과

[0301] 표 1은 제제 (250 mg) 및 수용성 셀룰로스 에테르 또는 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르 (8.16 mg)를 포함하는 상기 개시된 실시예에 대한 pH 이동 용해 테스트로부터의 결과를 제시한다. 또한, 표 1에는 제제를 단독으로 함유하는 대조군 샘플로부터 얻은 결과와 비교예 2 내지 4로부터 얻은 데이터가 제시되어 있다. 표 1에서 3번째 칸은 60분 후에 산성 용해 매체 중에 용해된 제제의 비율(%)을 제시한다(이들 경우에, >100% 결과는 HPLC 분석과 관련한 실험 오차로부터 기인하는 것이다). 4번째 및 5번째 칸은 pH를 6.5로 이동한 지 2분 후 및 5분 후에 용액 중 제제의 비율(%)을 제시한다.

표 1

[0302]	실시예	조성물	산성 매체(~pH 1.5)에서 60분 후의 용액 중 제제의 비율(%)	pH 6.5로 pH를 조정한 지 2분 후의 용액 중 제제의 비율(%)	pH 6.5로 pH를 조정한 지 5분 후의 용액 중 제제의 비율(%)
	3	제제, 메틸셀룰로스	102.7	82.6	71.3
	4	제제, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스	101.0	42.9	48.3
	5	제제, 히드록시프로필셀룰로스	103.7	78.5	30.7

6	제제, 히드록시에틸셀룰로스	102.2	41.1	19.0
7	제제, 히드록시프로필메틸셀룰로스	99.5	24.6	18.3
비교예 2	제제, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트	104.4	16.8	8.0
비교예 3	제제, 에틸셀룰로스	101.4	15.3	7.0
비교예 4	제제, 셀룰로스 아세테이트	103.4	11.1	6.5
대조군	제제 단독	102.6	6.5	6.9

[0303] 표 1은 본 발명의 실시예 3 내지 7이 제제를 단독으로 함유하는 대조군 샘플과 비교하여 pH를 6.5로 이동시켰을 때 용액으로부터의 제제의 침전을 억제한다는 것을 명백하게 보여준다. 실시예 3(메틸셀룰로스 + 제제)에서, pH를 6.5로 이동시킨 지 5분 후에 대조군 샘플이 6.9%인 데 반해 제제의 71.3%가 용액 중에 존재하였다. 표 1은 수불용성 셀룰로스 유도체를 포함하는 비교예 2 내지 4의 조성물이 제제만을 포함하는 대조군 샘플과 비교하여 제제의 침전을 억제하는 데 있어서 유의적인 영향이 없다는 것을 보여준다.

[0304] 도 2는 제제만을 함유하는 대조군 샘플과 비교하여 실시예 3 내지 5의 제제의 침전 감소에 대한 현저한 효과를 예시한다. 도 2는 제제만을 함유하는 것과 비교하여 수용성 셀룰로스를 비교적 소량 사용하면 pH 6.5로 이동시킨 지 60분 후에 제제의 침전이 유의적으로 감소된다는 것을 보여준다. pH를 6.5로 이동시킨 지 60분 후에, 실시예 3 및 5(제제와 메틸 셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스를 포함하는 조성물)의 경우 제제의 약 15%가 용액 중에 남아 있는 반면, 제제만을 함유하는 대조군 샘플의 경우 제제의 5% 미만이 용액 중에 있다.

[0305] 표 2는 pH 6.5로 pH를 이동시킨 후에 용액으로부터의 제제의 침전율에 대한, 제제를 함유하는 조성물 중의 수용성 셀룰로스 에테르인 HPMC의 양의 증가 효과를 제시한다.

표 2

실시예	조성물	산성 매체(~pH 1.5)에서 60분 후의 용액 중 제제의 비율(%)	pH 6.5로 pH를 조정 한 지 2분 후의 용액 중 제제의 비율(%)	pH 6.5로 pH를 조정 한 지 5분 후의 용액 중 제제의 비율(%)
8	제제 (250 mg), 히드록시프로필메틸셀룰로스 (100 mg)	96.9	69.7	56.3
9	제제 (250 mg), 히드록시프로필메틸셀룰로스 (75 mg)	90.0	85.6	79.5
10	제제 (250 mg), 히드록시프로필메틸셀룰로스 (25 mg)	98.8	67.5	55.0
7	제제 (250 mg), 히드록시프로필메틸셀룰로스 (8.16 mg)	99.5	24.6	18.3
대조군	제제 단독 (250 mg)	102.6	6.5	6.9

[0307] 표 2는 조성물 중 HPMC의 농도 증가에 따른 제제의 침전율의 현저한 감소가 관찰됨을 보여준다. 특히, 실시예 9의 조성물(제제와 HPMC의 중량비 약 3.3:1)을 이용한 경우 제제의 유의적인 침전 감소가 관찰되었다.

[0308] 도 3은 제제를 단독으로 함유하는 대조군 샘플과 실시예 7 및 9의 pH 이동 용해 프로필을 비교한 것이다. 도 3은 HPMC 농도를 증가시키면 제제만을 함유하는 대조군 샘플과 비교하여 제제의 침전이 유의적으로 억제된다는 것을 명백하게 보여준다.

[0309] 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르의 효과

[0310] 표 3은 실시예 11 및 12의 장용 중합체의 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르와 제제를 포함하는 조성물과, 제제만을 함유하는 대조군의 pH 이동 용해 데이터를 비교한 것이다. 또한 표 3은 수불용성 셀룰로스 에스테르를 함유하는 비교예 2 및 4로부터 얻은 데이터를 제시한다. 표 3에서, 각 조성물에 대한 제제 함량은 250 mg이고 부형제 함량은 8.16 mg이다.

표 3

[0311]

실시예	조성물	산성 매체(~pH 1.5)에서 60분 후의 용액 중 제제의 비율(%)	pH 6.5로 pH를 조정한 지 2분 후의 용액 중 제제의 비율(%)	pH 6.5로 pH를 조정한 지 5분 후의 용액 중 제제의 비율(%)
11	제제, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트	103.9	39.2	22.8
12	제제, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트	104.1	26.4	11.9
비교예 2	제제, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트	104.4	16.8	8.0
비교예 3	제제, 셀룰로스 아세테이트	103.4	11.1	6.5
대조군	제제	102.6	6.5	6.9

[0312] 표 3은 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르를 함유하는 본 발명의 조성물이 제제만을 함유하는 대조군 또는 비교예의 조성물과 비교하여 제제의 침전율을 유의적으로 감소시킨다는 것을 보여준다.

[0313] 습윤제의 효과

[0314] 표 4는 습윤제 및 수용성 셀룰로스 에테르를 함유하는 실시예 13 및 14의 조성물에 대한 pH 이동 용해 데이터를, 습윤제를 포함하지 않는 동일한 조성물(실시예 7)과 비교한 것이다. 표 4는 또한 제제를 단독으로 함유하는 대조군 샘플에 대한 데이터도 포함한다. 표 4에서 각 조성물에 대한 제제 함량은 250 mg이고 히드록시프로필 메틸셀룰로스 함량은 8.16 mg이며, 실시예 13 및 14에서 습윤제 함량은 15 mg이다.

표 4

[0315]

실시예	조성물	산성 매체(~pH 1.5)에서 60분 후의 용액 중 제제의 비율(%)	pH 6.5로 pH를 조정한 지 2분 후의 용액 중 제제의 비율(%)	pH 6.5로 pH를 조정한 지 5분 후의 용액 중 제제의 비율(%)
14	제제, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 벤즈알코늄 클로라이드	102.9	68.2	44.2
13	제제, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 라우릴 설페이트	101.4	41.6	21.9
7	제제, 히드록시프로필 메틸셀룰로스	99.5	24.6	18.3
대조군	제제	102.6	6.5	6.9

[0316] 표 4는 수용성 셀룰로스 에테르와 함께 습윤제를 조성물 중에 포함하는 것이, pH를 6.5로 이동시킨 후에 제제의 침전율을 감소시키는 데 있어서 현저한 효과를 나타낸다는 것을 보여준다. 특히, 벤즈알코늄 클로라이드와 같은 양이온성 계면활성제를 조성물 중에 포함시키면 제제의 침전율이 놀랍게 감소된다.

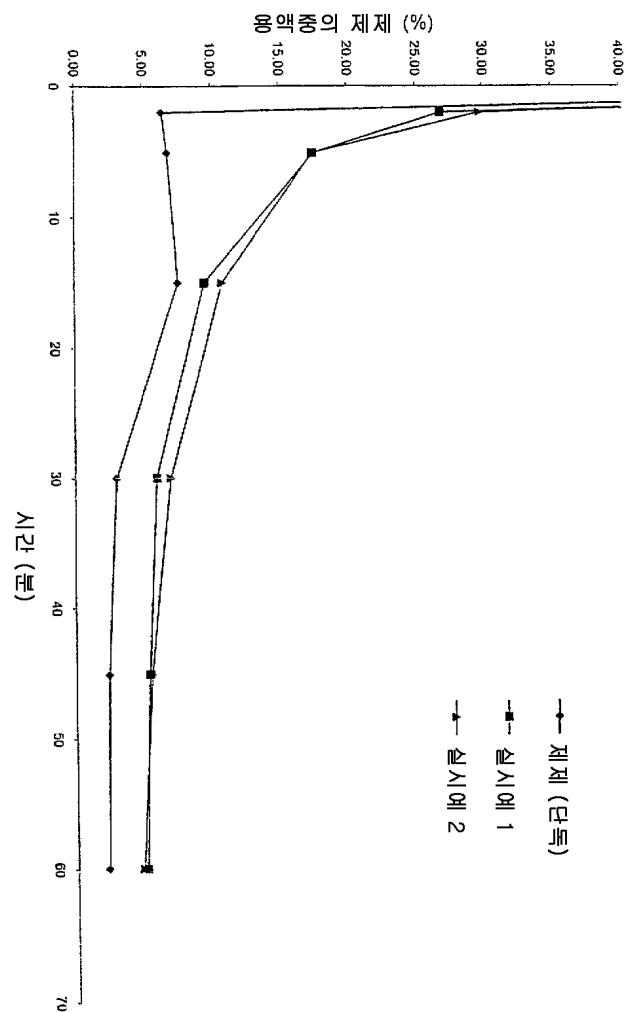
[0317] 도 4는 또한 본 발명에 따른 조성물 중에 습윤제를 포함시킨 효과를 예시한다. 도 4는 HPMC와 양이온성 계면활

성제인 벤즈알코늄 클로라이드를 포함하는 실시예 14의 조성물을 사용한 경우에는, HPMC를 단독으로 사용하거나 또는 제제만을 함유하는 대조군 샘플을 사용한 경우와 비교하여 제제의 침전 감소 효과가 현저하다는 것을 보여 준다.

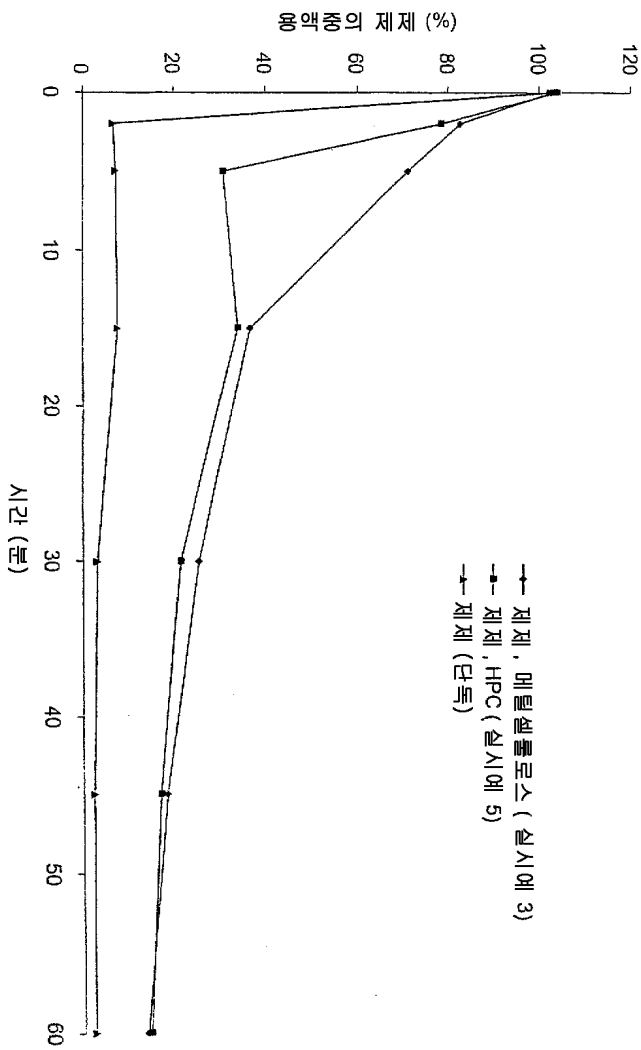
도면의 간단한 설명

- [0164] 도 1은 제제를 함유하는 필름 피복된 정제 제형의 산성 매체 중에서의 용해 및 후속된 pH 6.5로의 pH 이동후 제제의 침전율을 도시한다. ■는 실시예 1에 개시된 필름 피복된 정제 제형을 나타내고, ▲은 실시예 2의 필름 피복된 정제 제형을 나타내며, ◆는 제제를 단독으로 사용했을 때 제제의 침전을 도시한다.
- [0165] 도 2는 제제를 단독으로 사용했을 때의 제제의 침전과 비교하여, (i) 제제와 메틸셀룰로스의 혼합물을 함유하는 조성물(실시예 3-◆) 및 (ii) 제제와 히드록시프로필셀룰로스의 혼합물을 함유하는 조성물(실시예 5 -■)의 용해와 pH 이동 후 용액으로부터의 제제의 침전율을 도시한다.
- [0166] 도 3은 제제에 대한 HPMC의 양을 증가시킴으로써, 용해 및 pH 6.5로의 이동후 제제의 침전율에 대해 미치는 효과를 도시한다. ◆는 실시예 9의 조성물(75 mg HPMC)을, ■는 실시예 7의 조성물(8.16 mg HPMC)을, ▲은 제제 단독의 대조군 샘플을 나타낸다. 도 3의 각각의 경우에, 제제 250 mg이 사용되었다.
- [0167] 도 4는 pH 6.5로의 이동 후에 제제의 침전율에 대한 수용성 셀룰로스 에테르와 습윤제의 부가 효과를 도시한다. ▲은 제제와 HPMC(8.16 mg)를 함유하는 조성물의 pH 이동후 용액중 제제의 비율(%)을 도시한다. ◆은 pH 이동후 제제의 침전율에 대한 제제, HPMC(8.16 mg) 및 벤즈알코늄 클로라이드(1.5 mg)을 함유하는 조성물의 효과를 도시한다. ■는 제제를 단독으로 함유하는 대조군 샘플을 도시한다. 도 4의 각 경우에, 조성물은 제제 250 mg을 함유하였다.

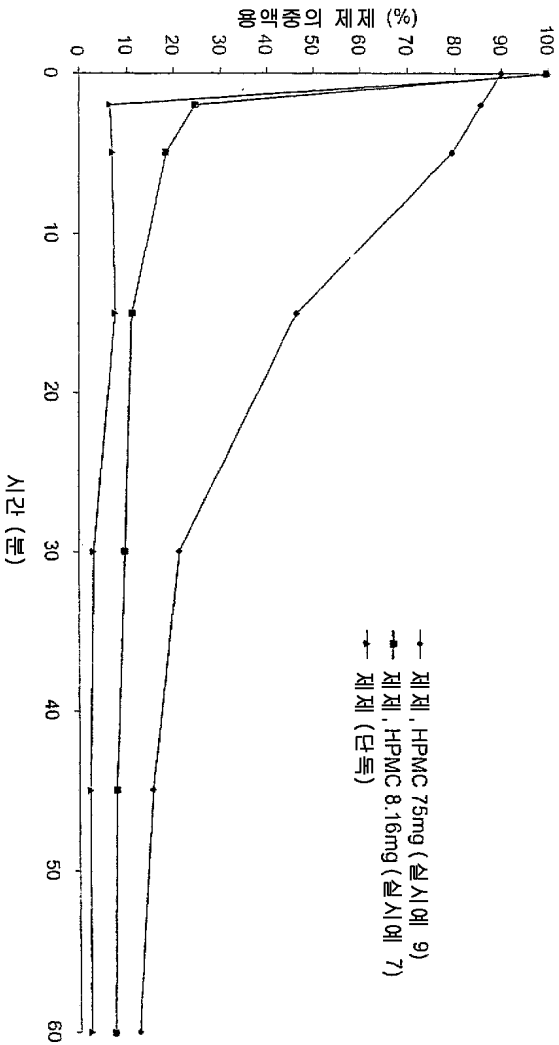
도면
도면1



도면2



도면3



도면4

