



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

A61K 9/28 (2006.01)

(45) 공고일자	2007년01월19일
(11) 등록번호	10-0671367
(24) 등록일자	2007년01월12일

(21) 출원번호	10-2004-7005588	(65) 공개번호	10-2005-0037409
(22) 출원일자	2004년04월16일	(43) 공개일자	2005년04월21일
심사청구일자	2004년07월28일		
번역문 제출일자	2004년04월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/011589	(87) 국제공개번호	WO 2003/032978
국제출원일자	2002년10월16일	국제공개일자	2003년04월24일

(30) 우선권주장 0124953.1 2001년10월17일 영국(GB)

(73) 특허권자 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35(72) 발명자 테데릭스, 위르겐
독일 79395 노이엔부르크 베르너스트라쎄 30리가시, 토마스
스위스 4106 테르빌 임 무스바젠 26(74) 대리인 장수길
김영**심사관 : 김경미**

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염을 포함하는 제약조성물**(57) 요약**

본 발명은 미코페놀산 및 미코페놀레이트 염을 포함하는 고형 투여 형태 (예를 들어, 정제) 및 이들의 제조 방법을 제공한다.

특허청구의 범위**청구항 1.**

미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염이 장용피를 포함하는 고형 투여 형태의 총 중량을 기준으로 20 내지 95 중량%의 양으로 존재하는, 약학상 유효량의 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염을 포함하는 장용피 코팅된 고형 투여 형태.

청구항 2.

제1항에 있어서, 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염이 장용피를 포함하는 정제의 총 중량을 기준으로 20 내지 90 중량%의 양으로 존재하는, (b) 압축 방법에 의한 정제 제조에 적합한 제약상 허용되는 첨가제를 부가적으로 포함하는 정제인 장용피 코팅된 고형 투여 형태.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 결정 형태의 미코페놀레이트 나트륨 염을 포함하는 장용피 코팅된 고형 투여 형태.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, 무수 형태의 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 결정형 일나트륨 염을 포함하는 장용피 코팅된 고형 투여 형태.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염이 장용피를 포함하는 고형 투여 형태의 총 중량을 기준으로 45 내지 80 중량%의 양으로 존재하는 장용피 코팅된 고형 투여 형태.

청구항 6.

(i) 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염과 제약상 허용되는 첨가제를 혼합하는 단계,

(ii) 단계 (i)에서 수득한 혼합물을 과립화하는 단계 (단계 (ii)는 임의적임),

(iii) 단계 (ii)에서 수득한 과립과 제약상 허용되는 첨가제를 압축하여 정제를 형성하는 단계, 및

(iv) 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염, 및(또는) 단계 (ii)에서 수득한 과립, 및(또는) 단계 (iii)에서 수득한 정제를 장용피 코팅하는 단계

를 포함하는, 제2항에 따른 정제의 제조 방법.

청구항 7.

제6항에 따른 단계 (i) 및 (ii)에 제시된 방법에 의해 제조된 과립.

청구항 8.

제6항에 따른 방법에 의해 제조된 정제.

청구항 9.

작제

청구항 10.

제2항에 있어서, 제약상 허용되는 첨가제가 1종 이상의 충전재, 1종 이상의 봉해제, 1종 이상의 결합제, 1종 이상의 활택제 및(또는) 1종 이상의 윤활제로부터 선택되는 것인 장용피 코팅된 고형 투여 형태.

청구항 11.

제1항, 제2항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 다른 면역억제제와 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여하는, 특히 천연 또는 유전자 도입 기관, 조직 또는 세포 동종 이식 거부반응의 치료 또는 예방, 또는 면역-매개성 및(또는) 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 면역억제용 의약 제조에 사용하기 위한 장용피 코팅된 고형 투여 형태.

청구항 12.

제11항에 있어서, 시클로스포린 또는 아스코마이신 또는 이들의 면역억제성 유사체, 라파마이신 또는 그의 유도체, 림프구회귀 물질 (lymphocyte homing agent), 코르티코스테로이드 (corticosteroids), 시클로포스파미드 (cyclophosphamide), 아자티오프린 (azathioprine), 메토트렉세이트 (methotrexate), 브레퀴이나르 (brequinar), 레플루노미드 (leflunomide), 미조리빈 (mizoribine), 15-데옥시스페르구알린 (15-deoxyspergualin), 면역억제성 모노클로날 항체, 이들의 리간드, 및 면역조절성 화합물로부터 선택되는 다른 면역억제제과 함께 투여되는 장용피 코팅된 고형 투여 형태.

청구항 13.

제1항 또는 제2항에 있어서, 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염이 장용피를 포함하는 고형 투여 형태의 총 중량을 기준으로 50 내지 65 중량%의 양으로 존재하는 장용피 코팅된 고형 투여 형태.

청구항 14.

제1항 또는 제2항에 있어서, 정제인 장용피 코팅된 고형 투여 형태.

명세서

기술분야

본 발명은 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염을 포함하는 신규 제약 조성물에 관한 것이다.

배경기술

미코페놀산 (복잡한 구조 및 특정 민감성을 갖는 자연 생성물, 본원에서는 MPA로도 언급함)은 1896년에 처음 단리되었고, 15년 전부터 항종양, 항바이러스, 면역억제, 항건선, 항염증 및 항암 활성을 갖는 것으로 개시되어 왔다. MPA의 모로폴리노메틸에스테르와 같은 고분자량 유도체 (기관 또는 조직 이식 거부반응을 치료하거나 예방하는 데 면역억제제로서 상업적으로 사용되는 미코페놀레이트 모페틸로도 공지되어 있음)를 제조함으로써 MPA의 생체이용가능성을 증가시키고자 하는 시도가 이루어지고 있다. WO97/38689 및 USP 6,025,391은 미코페놀레이트 염을 포함하는 제약 조성물을 기재하고 있으며, 이 조성물은 장관 상부에 미코페놀레이트 염을 방출시키도록 변형된 형태이다. 대표적인 단위 투여 형태로 캡슐이 개시되어 있다. 본 발명자들은 이 조성물들을 임상 시험에서 면역억제제로 처방하는 경우 효과적이며 허용성이 있다는 것을 밝혀내었다.

그러나 MPA가 1896년 이후로 계속 공지되어 왔음에도 불구하고, 여전히 환자 편리함과 허용성이 양호한 경구 투여를 위한 상업상 허용되는 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염 투여 형태가 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라서, 놀랍게도 경구 고형 투여 형태 (바람직하게는, 정제의 형태)로 제제화하는 경우 매우 흥미로운 생체이용 가능성을 갖고, 허용성이 높고, 안정하며 복용하기 편리한 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염을 포함하는 특히 적합한 제약 조성물이 수득가능하다는 것이 밝혀졌다.

미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염을 포함하는 경구 고형 투여 형태 (예를 들어, 정제)를 제제화하는데 있어서 어려운 점은, 예를 들어 특히 다량의 부형제 또는 첨가제를 첨가하여 기계적 안정성을 개선시키고자 하는 경우에 고형 투여 형태의 낮은 기계적 안정성 및(또는) 바람직하지 못한 크기를 초래하는 낮은 별크 밀도의 약물 물질이 형성될 수 있다는 것이다. 열등한 기계적 성질을 갖는 정제는 쉽게 분쇄되거나, 모서리가 단편화되거나 파괴되기 쉽다. 이러한 어려움은 고 약물 적재량을 갖는 경구 고형 투여 형태를 사용하는 것이 바람직한 경우에 보다 심화될 수 있다. 또한, 특정 환자군의 경우에는 크기가 큰 정제를 경구 투여하는 것이 바람직하지 않거나 비실용적일 수 있다.

미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염의 제약상 허용되는 경구 고형 투여 형태 (예를 들어, 정제 형태)를 고 약물 적재율을 갖는 작고 기계적으로 안정한 형태로 수득할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 복용하기 매우 편리하고 안정한 경구 투여 형태는, 예를 들어 압축 방법에 의한 정제 제조법으로 수득할 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 정제는 과립화한 후에 압축하는 방법으로 제조할 수 있다.

이후부터 본 발명의 조성물은 특히 정제와 관련하여 기재되어 있지만, 다른 타입의 경구 고형 투여 형태, 예를 들어 밤포성 정제, 고속 분산 정제, 매트릭스 정제, 미니정제, 다중층 정제, 펄싱 방출 (pulsed release) 정제, 펠릿, 캡슐, 과립 또는 분말 형태 (예를 들어, 샤ퟜ 또는 병에 포함되어 있음)를 제조할 수 있으며 이들을 본 발명의 범위 내에 포함시킬 수 있다.

따라서, 본 발명의 한 측면에서는 약학상 유효량의 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염을 포함하는 고형 투여 형태를 제공하며, 이 때 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염은 고형 투여 형태의 총 중량 (총 고형 투여 형태 중량은 예를 들어, 모든 코팅을 포함하는 코어의 중량임)을 기준으로 약 20 내지 약 95 중량% (예를 들어, 약 35, 40, 45, 50 또는 55 중량% 이상 약 60, 65, 70, 75, 80 중량% 이하, 또는 35 내지 55 중량%, 바람직하게는 55 중량% 초과)의 양으로 존재한다. 구체적으로 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염의 양은 고형 투여 형태의 총 중량을 기준으로 45 내지 80 중량%, 예를 들어 50 내지 65 중량%일 수 있다.

보다 구체적으로, 본 발명은

(a) 약학상 유효량의 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염, 및

(b) 압축 방법에 의한 정제 제조에 적합한 제약상 허용되는 첨가제

를 포함하는 정제를 제공하며, 이 때 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염은 정제의 총 중량 (총 정제 중량은 예를 들어, 모든 코팅을 포함하는 코어의 중량임)을 기준으로 약 20 내지 약 90 중량% (예를 들어, 약 35, 40, 45, 50 또는 55 중량% 이상 약 60, 65, 70, 75, 80 중량% 이하, 또는 35 내지 55 중량%, 바람직하게는 55 중량% 초과)의 양으로 존재한다. 구체적으로 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 45 내지 80 중량%, 예를 들어 50 내지 65 중량%일 수 있다.

본원에 기재된 용어 "약학상 유효량"은 증상의 진행을 중지시키거나 감소시켜 증상을 치료하거나, 다르게는 증상을 완전하게 또는 부분적으로 치료하거나 완화시키는 활성 제제의 양을 나타내는 것으로 이해되고 있다. 상기 양은 통상적인 실험에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

본 발명의 정제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 20 중량% 이상의 고 약물 적재율을 가짐에도 불구하고 크기가 작기 때문에 복용하기에 편리하다. 또한, 본 발명의 정제는 예를 들어, 저장, 취급 또는 포장 중에 안정하고, 효과적이며 허용성이 높은 것으로 밝혀졌다. 또한, 정제는 개선된 기계적 특성을 갖는다 (예를 들어 비코팅된 정제를 사용하는 경우, 이들을 용이하게 분리하여 예를 들어 절반 용량씩 투여할 수 있다).

또한, 수득한 정제는 제조 과정 및 저장 기간(통상적인 포장 용기(예를 들어, 밀봉된 알루미늄 블리스터 팩) 내에서 예를 들어, 2년 또는 심지어 3년) 동안 안정하다. 이 기간 동안 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염은 통상적인 시험(예를 들어, 스트레스 시험)에서 측정한 바와 같이 약 5 % 미만(예를 들어, 2 % 이하) 붕괴될 수 있다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염 50 내지 500 mg(예를 들어 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염 100 내지 약 500 mg, 바람직하게는 미코페놀산 약 180 내지 약 360 mg 또는 미코페놀레이트 염 약 190 내지 약 385 mg)을 포함하는 정제를 제공한다.

미코페놀레이트 염을 사용하는 경우, MPA의 양이온 염(예를 들어, 알칼리 금속 염(특히 나트륨 염), 알칼리 토금속 염, 암모늄 염 또는 유기 염기와의 염)을 사용할 수 있다. 본 발명에 있어서, 바람직하게는 일나트륨 염을 사용할 수 있다. MPA의 일나트륨 염은, 예를 들어 아세톤/에탄올(필요하다면 물 포함)로부터 재결정화하여 결정 형태(m.p. 189-191 °C)로 수득할 수 있다.

다른 측면에서, 본 발명은 미코페놀레이트 나트륨 염이 결정 형태인 경구 고형 투여 형태(예를 들어, 정제)를 제공한다.

본 발명에 있어서, 놀랍게도 MPA 또는 미코페놀레이트 염을 이들의 무수물 형태로 사용하는 것이 특히 유리하다는 것이 밝혀졌다. 본 발명에 따른 정제는 수화물 형태의 MPA 또는 미코페놀레이트 염을 바람직하게는 5 % 미만, 보다 바람직하게는 2 % 미만, 예를 들어 0.1 또는 0.3 %까지 함유한다.

따라서, 추가의 측면에서 본 발명은 실질적으로 무수 형태의 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염을 약학상 유효량으로 포함하는 정제를 제공한다. 본원에 사용된 용어 "실질적으로 무수 형태"는 약 95 %, 바람직하게는 약 98 % 무수 형태인 것을 나타내는 것으로 이해되고 있다.

다른 측면에서, 본 발명은 무수 형태의 결정 미코페놀레이트 일나트륨 염을 약 50 내지 약 500 mg(바람직하게는, 100 내지 500 mg) 함유하는 정제를 포함한다.

하기 제약상 허용되는 첨가제가 정제에 포함될 수 있다(예를 들어,

(1.1) 1종 이상의 충전재, 예를 들어 락토즈(예를 들어, 무수 락토즈);

(1.2) 1종 이상의 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분, 크로스포비돈(Crospovidone; 등록상표), 또는 카르복시메틸셀룰로즈(CMC)-Ca;

(1.3) 1종 이상의 결합제, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈(예를 들어, 포비돈(Povidone; 등록상표) K30으로 시판됨);

(1.4) 1종 이상의 활택제, 예를 들어 쿨로이드성 이산화규소(예를 들어, 에로실(Aerosil; 등록상표) 200으로 시판됨);

(1.5) 1종 이상의 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트)

이들에 관한 광범위한 문헌을 참조하였으며, 다른 부형제 및 본원에 언급된 방법들은 구체적으로 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition, edited by Ainley Wade and Paul J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London] 및 [Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete edited by H.P. Fiedler, 4th Edition, Editio Cantor, Aulendorf]을 참조하였다(전자적 문헌은 본원에 참고문헌으로 포함된 것으로 간주함).

본 발명자들은 충전재 또는 희석제(1.1)로 구체적으로 당(예를 들어, 제과당, 압축당), 텍스트레이트, 텍스트로스, 락토즈(예를 들어, 무수 락토즈), 만니톨, 미정질 셀룰로즈(구체적으로, 약 0.45/cm³의 밀도를 가짐; 예를 들어 FMC 사로부터 아비셀(Avicel; 등록상표)로 시판됨), 분말 셀룰로즈, 전분(예를 들어, 옥수수 전분), 칼슘 포스페이트(예를 들어, 이염기성 인산 칼슘 이수화물), 소르비톨, 수크로즈 및 활석을 고려하고 있다. 바람직하게는, 무수 락토즈를 사용할 수 있다.

붕해제 (1.2)로 옥수수 전분 (예를 들어, 젤라틴화되기 전의 옥수수 전분), 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카멜로즈 나트륨, CMC-Ca, CMC-NA, 가교결합된 PVP (예를 들어, ISP 사의 크로스포비돈 (등록상표), 폴리플라스돈 (Polyplasdone; 등록상표), 또는 콜리돈 (Kollidon; 등록상표) XL), 알진산, 나트륨 알지네이트, 또는 구아르 검 (guar gum)을 사용할 수 있다. 바람직하게는, 옥수수 전분, 가교결합된 PVP (예를 들어, 크로스포비돈 (등록상표)), 가교결합된 CMC, 또는 크로스카멜로즈 나트륨 (예를 들어, FMC 사로부터 아크-디-솔 (Ac-di-sol; 등록상표)로 시판됨)을 사용할 수 있다. 구체적으로, 옥수수 전분과 가교결합된 PVP의 혼합물을 예를 들어 1:1 내지 1:5의 중량비로 사용할 수 있다.

결합제 (1.3)로는 특히 전분 (예를 들어, 감자 전분, 소맥 전분, 옥수수 전분), 미정질 셀룰로즈(예를 들어, 아비셀 (등록상표), 필트랙 (Filtrak; 등록상표), 헤웨텐 (Heweten; 등록상표) 또는 파마셀 (Pharmacel; 등록상표)로 공지된 제품), 히드록시프로필 셀룰로즈, 히드록시에틸 셀룰로즈, 히드록시프로필메틸 셀룰로즈 (예를 들어, 히드록시프로필을 5 내지 16 중량% 함유하며 80,000 내지 1,150,000 (보다 구체적으로는 140,000 내지 850,000)의 분자량을 갖는 히드록시프로필 셀룰로즈) 또는 폴리비닐피롤리돈 (예를 들어, 바스크 (BASF)로부터 포비돈 (등록상표) K30으로 시판됨)이 고려되고 있다. 바람직하게는, 포비돈 (등록상표) K30을 사용할 수 있다.

활택제 (1.4)의 예로는, 예를 들어 콜로이드성 규소 (예를 들어, 콜로이드성 무수 규소, 예를 들어 에로실 (등록상표) 200), 마그네슘 트리실리케이트, 분말 셀룰로즈, 전분, 활석 또는 삼염기성 인산 칼슘이 있다. 바람직하게는, 에로실 (등록상표) 200을 사용할 수 있다.

윤활제 (1.5)의 예로는, 예를 들어 Mg, Al 또는 Ca 스테아레이트, PEG 4000-8000, 수소화된 피마자 오일, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 활석이 있다. 바람직하게는, 마그네슘 스테아레이트를 사용할 수 있다.

1종 이상의 첨가제를 통상적인 실험에 의해 선택하여 바람직한 특성을 갖는 정제를 제조하는데 사용할 수 있다.

사용되는 각 타입의 첨가제 (예를 들어, 충전재 또는 희석제, 붕해제, 결합제, 활택제, 또는 윤활제)의 양은 당업계에 통상적인 방법을 이용하여 용이하게 결정할 수 있다. 따라서, 예를 들어 정제의 총 중량을 기준으로 충전재 또는 희석제 (1.1)의 양은 5 내지 40 중량% (예를 들어, 10 내지 20 중량%), 붕해제 (1.2)의 양은 2 내지 20 중량% (예를 들어, 10 내지 15 중량%), 결합제 (1.3)의 양은 약 1 내지 45 중량% (예를 들어, 2 내지 30 중량%, 구체적으로는 5 내지 10 중량%), 활택제 (1.4)의 양은 0.1 내지 10 중량% (구체적으로는, 0.1 내지 5 중량%, 예를 들어 0.5 내지 3 중량% 또는 2 내지 4 중량%), 윤활제 (1.5)의 양은 0.1 내지 5.0 중량% (예를 들어, 0.5 내지 2 중량%) 범위 내에서 달라질 수 있다.

임의의 주어진 부형제가 한가지 이상의 기능 (예를 들어, 충전재 또는 희석제, 붕해제, 결합제, 활택제, 및(또는) 윤활제로서의 기능)을 수행할 수 있다는 것이 인정될 것이다. 매트릭스 정제의 경우에 상위 범위의 결합제를 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명의 경구 투여 형태 (예를 들어, 정제)는 활성 성분으로 MPA 또는 미코페놀레이트 염만을 함유하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 정제의 특성은, 정제 중에 MPA 또는 미코페놀레이트 염을 고함량으로 포함함에도 불구하고 첨가제는 상대적으로 소량만을 함유한다는 것이다. 이것은 작은 크기를 갖는 기계적으로 안정한 정제를 제조하는데 유리하다. 주어진 단위 투여 형태에 포함된 첨가제의 총량은 정제의 총 중량을 기준으로 약 65 중량% 이하 (보다 구체적으로 약 50 중량% 이하)이다. 첨가제의 함량은 약 35 내지 55 중량% (보다 구체적으로는 45 내지 55 중량%, 예를 들어 38 내지 43 중량%)인 것이 바람직하다.

각 첨가제의 절대적인 양 및 다른 첨가제에 대한 상대적인 양은 정제의 바람직한 특성에 따라 유사하게 달라지며, 또한 통상적인 실험에 의해 선택될 수도 있다. 예를 들어, 정제는 활성 제제의 정량 제어 방출의 존재 또는 부재하에 MPA 또는 미코페놀레이트 염이 가속 및(또는) 지연 방출되는 것을 선택할 수 있다. 정제는 미코페놀레이트 염 (예를 들어, 미코페놀레이트 일나트륨 염)이 지연 방출되는 것을 선택하는 것이 바람직하다.

따라서 가속 방출 (예를 들어, 10 분 (보다 구체적으로는 5 분) 이내에 미코페놀레이트 염의 약 90 %가 방출됨)이 바람직한 경우에는, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈과 같은 붕해제 (예를 들어, 폴리플라스돈 (등록상표) XL 또는 콜리돈 (등록상표) CL로 공지된 제품; 구체적으로는 1,000,000을 초과하는 분자량을 갖고, 보다 구체적으로는 400 μm 또는 74 μm 미만의

입자 크기 분포도를 가짐), 또는 물의 존재하에 정제를 고속 봉해시키는 반응 첨가제(발포성 혼합물)(예를 들어, 고형 형태의 산을 포함하는 소위 발포성 정제(통상적으로, 물 중에서 화학적으로 결합된 이산화탄소를 함유하는 염기(예를 들어, 탄산수소나트륨 또는 탄산나트륨)에 작용하여 이산화탄소를 방출시키는 시트르산)를 사용할 수 있다.

한편 지연 방출이 바람직한 경우에는, 당업계에 통상적인 펠릿 코팅 기술, 왁스 매트릭스 시스템, 중합체 매트릭스 정제 또는 중합체 코팅제를 사용할 수 있다. 바람직하게는 코팅 기술을 사용할 수 있다.

MPA 또는 미코페놀레이트 염을 당업계에 공지된 통상적인 기술에 의해 정량 제어 방출시킬 수 있다. 상기 투여 형태는 경구 삼투 시스템(OROS), 코팅된 정제, 매트릭스 정제, 프레스-코팅된 정제, 다중층 정제 등으로 공지되어 있다. 본 발명에 있어서, 바람직하게는 코팅된 정제를 사용할 수 있다.

본 발명에 따른 정제에 있어서, 바람직한 첨가제는 Mg 스테아레이트, 무수 콜로이드성 규소, 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 및 무수 락토즈이다. 첨가제의 사용량은 MPA 또는 미코페놀레이트 염의 사용량에 따라 달라진다. 스테아레이트(예를 들어, Mg 스테아레이트)는 0.1 내지 5.0 중량%(예를 들어, 0.5 내지 2.0 중량%)의 양으로 사용하는 것이 바람직하다. 실리카는 0.1 내지 10 중량%(예를 들어, 0.5 내지 5.0 중량%)의 양으로 사용하는 것이 바람직하다.

추가의 측면에서, 본 발명은 장용피 코팅된 상기 기재된 정제를 제공한다. 장용피 코팅은 정제뿐만 아니라 상기 나타낸 바와 같은 다른 경구 투여 형태(예를 들어, 정제, 또는 MPA 또는 미코페놀레이트 염 약물 물질로 더욱 압축될 수 있는 과립)에도 적용할 수 있다.

본원에 사용된 용어 "장용피 코팅"은, 위에서는 활성 제제의 방출을 억제하고 장관(바람직하게는 장관의 상부)에서는(대략 중성 또는 알칼리성 장액과의 접촉에 의해) 활성 제제를 충분히 봉해시켜 장관벽을 통해 재흡수되도록 하는 임의의 제약상 허용되는 코팅을 포함한다. 코팅을 장용피 코팅으로 분류할지 여부를 결정하는 시험관 시험은 여러 나라의 약전에 공개되어 있다.

보다 구체적으로, 본원에 사용된 용어 "장용피 코팅"은 36 내지 38 °C에서, HCl(pH 1)과 같은 인공 위액과 접촉한 상태에서 2 시간 이상 손상되지 않는 코팅을 나타내며, 이는 후에 KH₂PO₄ 완충 용액(pH 6.8)과 같은 인공 장액 중에서 30 분 이내에 봉해되는 것이 바람직하다.

코팅의 두께는 달라질 수 있으며, 특히 물 및 산에서의 투과성에 따라 달라질 수 있다. 통상적인 코팅제는 비착색된 정제 685 mg 상에 약 20 내지 80 mg(예를 들어 30 내지 70 mg, 예를 들어, 65 mg)의 양을 사용할 수 있다.

일반적으로, 50–200 μm(바람직하게는, 75–150 μm)의 두께로 코팅하면 만족스러운 결과를 얻을 수 있다. 코팅제는 거대분자 중합체로부터 선택되는 것이 적합하다. 적합한 중합체는 예를 들어 문헌 [L. Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed., 1986, p. 365–373], [H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, p. 355–359], [Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4th Ed. Vol. 7, p. 739–742 및 766–778 (Springer Verlag, 1971)] 및 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 13th Ed., p. 1689–1691 (Mack Publ., Co., 1970)]에 나열되어 있으며, 예를 들어 셀룰로즈 에스테르 유도체, 셀룰로즈 에테르, 아크릴 수지(예를 들어, 메틸아크릴레이트 공중합체), 말레산 및 프탈산 유도체의 공중합체, 셀락, 히드록시프로필메틸셀룰로즈 아세테이트 숙시네이트 또는 폴리비닐아세테이트 프탈레이트가 포함되어 있다.

바람직한 필름은 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 및 트리멜리테이트; 메타크릴산 공중합체(예를 들어, 메타크릴산을 40 % 이상 함유하는, 메타크릴산 및 그의 에스테르로부터 유도된 공중합체); 및 특히 히드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트(예를 들어, 신-에쓰(Shin-Etsu)로부터 히프로멜로스 프탈레이트 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트 HP50이라는 명칭으로 시판됨)로 제조된다.

폴리메타크릴레이트는 예를 들어 약 1:1 비율의 메타크릴산, 및 메틸 또는 에틸 메타크릴레이트 기재의 100,000 달톤을 초과하는 분자량을 갖는 중합체를 포함한다. 통상적인 제품으로는, 예를 들어 휨 게 앤 베하(Roehm GmbH)(독일, 담스탁트)에 의해 시판되는 유드라기트(Eudragit; 등록상표) L(예를 들어, L 100-55) 또는 유드라기트(등록상표) S가 있다. 또한 장관 상부에 활성 제제를 방출시키도록 변형된 혼합물(예를 들어, 유드라기트(등록상표) L 및 S)도 사용할 수 있다. 유드라기트(등록상표) L을 사용하는 것이 바람직하다.

통상적인 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트는 아세틸 함량이 17-26 %이고, 프탈레이트 함량이 30-40 %이며, 약 45-90 cP의 점성을 갖는다. 적절한 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트의 예로는 시판 제품 CAP (이스트만 코닥 (Eastman Kodak), 미국, 뉴욕주, 로체스터)가 있다.

통상적인 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트는 아세틸 함량이 17-26 %이고, 트리멜리틸 함량이 25-35 %이며, 약 15-20 cS의 점성을 갖는다. 적절한 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트의 예로는 시판 제품 CAT (이스트만 코닥 컴퍼니, 미국)가 있다.

히드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트는 통상적으로 20,000 내지 100,000 달톤 (예를 들어 80,000 내지 130,000 달톤)의 분자량을 갖고, 히드록시프로필 함량이 5 내지 10 %이고, 메톡시 함량이 18 내지 24 %이며, 프탈릴 함량이 21 내지 35 %이다.

적합한 히드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트 (HPMCP)의 예로는, HP50이라는 상표로 공지되고 신-에쓰 케미칼 (Shin-Etsu Chemical) Co. Ltd. (일본, 도쿄)로부터 시판되는 제품 (히드록시프로필 함량 6-10 %, 메톡시 함량 20-24 %, 프탈릴 함량 21-27 %이고, 약 84,000 달톤의 분자량을 가짐), 및 HP55이라는 상표로 공지되고 동일 공급자로부터 시판되는 제품 (히드록시프로필 함량 5-9 %, 메톡시 함량 18-22 %, 프탈릴 함량 27-35 %이고, 78,000 달톤의 분자량을 가짐)이 있다.

바람직한 코팅제는 HPMCP HP50이다.

장용피 코팅은 통상적인 방법 (예를 들어, 코어에 장용피 코팅 용액을 분사하는 방법)으로 수행할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "코어"는 정제, 과립, 펠릿, 또는 MPA 또는 미코페놀레이트 염 약물 물질을 나타내는 것으로 이해되고 있다. 당업계에서 사용되는 수많은 공지된 코팅 방법들 (예를 들어, 에로마티, 글래트, 워스테르 (Aeromatic, Glatt, Wurster) 또는 휴틀린 (Huettlin)으로부터 시판되는 기기를 이용하는 공지된 방법 의해 아셀라 코타 (Accela Cota) 방법에 의한 천공 팬으로 유체화 베드 중에서 분사 코팅하는 방법, 또는 침수 검 코팅 방법)이 주목받고 있다. 당제 제조에 통상적으로 사용되는 첨가제를 상기 방법들에 사용할 수 있다.

장용피 코팅에 적합한 용매는, 예를 들어 유기 용매 (예를 들어, 에탄올과 같은 알코올 또는 알코올의 혼합물 (예를 들어, 에탄올 및 이소프로판올), 아세톤과 같은 케톤, CH_2Cl_2 와 같은 할로겐화된 탄화수소, 또는 상기 용매들의 혼합물 (예를 들어, 에탄올 파트가 5 %까지 이소프로판올을 함유할 수 있는 예를 들어, 1:1 내지 10:1 비율의 에탄올/아세톤 혼합물)이 있다.

바람직하다면, 디-n-부틸프탈레이트 또는 트리아세틴과 같은 연화제를, 예를 들어 1:약 0.05 내지 약 0.3의 연화제에 대한 코팅 물질의 비율로 상기 용액에 첨가할 수 있다.

장용피 물질 (예를 들어, 상기 개시된 바와 같은 폴리메타크릴레이트) 또는 다른 산성 코팅 물질들은 또한 수성 매질로 적용할 수 있다. 셀룰로즈 프탈레이트 및 다른 산성 코팅 물질들이 바람직한 경우, 수용성 염 (예를 들어, 암모늄 염)을 형성할 수 있으며 이들의 수용액이 사용될 수도 있다.

본 발명에 있어서, 무수 형태의 MPA 또는 미코페놀레이트 염을 사용하는 것이 유리하다는 것이 밝혀졌다. 무수 형태의 MPA 또는 미코페놀레이트 염을 포함하는 정제를 수성 용매를 사용하여 코팅할 때 직면하게 되는 어려움들로는, 수화물 형성 (예를 들어, 여러 단계로 수화됨) 및 약물 물질의 다형체 형성이 있다.

이러한 난점 및 관련된 난점을 해결하기 위해, 본 발명자들은 놀랍게도 비-수성 코팅법 (예를 들어, 유기 코팅법)을 이용할 수 있다는 것을 밝혀내었다.

바람직한 실시양태에 있어서, 무수 형태의 MPA 또는 미코페놀레이트 염을 포함하는 장용피 코팅된 정제는 코팅 과정 동안 최적량의 코팅 물질 및(또는) 최적의 분사 조건에 의해 유기 코팅법을 이용하여 제조할 수 있다. 코팅 물질의 절대적인 양 및 분사 조건은 통상적인 실험에 의해 선택될 수 있으며 바람직한 특성을 갖는 정제를 제조하는데 사용될 수 있다.

따라서, 또다른 실시양태에서 본 발명은 무수 형태의 MPA 또는 미코페놀레이트 염을 포함하는 장용피 코팅된 정제의 제조 방법을 제공하며, 이 때 방법은 코팅 물질 (예를 들어, 히드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트 (예를 들어, HPMCP

HP50)) 및 임의로 안료 (예를 들어 산화철, 인디고틴 (예를 들어, 인디고틴 레이크), 및(또는) 이산화티타늄)를 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물 (예를 들어 에탄올/아세톤 (중량/중량)) 중에 용해/분산시키고, 정제 상에 용액/분산액을 분사하는 방법을 포함한다.

다른 추가의 측면에서, 본 발명은 유기 코팅 물질을 예를 들어 이미 상기에 개시된 바와 같은 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물 중에 용해/분산시키고, 정제 상에 용액/분산액을 분사하는 것을 포함하는, 수화물 형성을 방지하는 방법을 제공한다.

바람직하게는, 코팅 물질을 필름-코팅된 정제의 총 중량을 기준으로 약 5 내지 20 중량% (예를 들어 약 10 내지 15 중량%, 바람직하게는 약 10 중량%)의 양으로 사용할 수 있다.

유기 용매 (예를 들어, 에탄올)는 예를 들어 15 % 미만, 보다 바람직하게는 10 % 미만, 가장 바람직하게는 5 % 미만의 물을 함유하는, 실질적으로 무수 형태인 것이 바람직하다. 적합한 에탄올은 94 중량/중량% 에탄올 또는 순수 에탄올일 수 있다.

유체화 베드 코팅기 또는 천공 팬 코팅기가 코팅법에 사용될 수 있다.

코어는 상온에서, 또는 분사 전에, 예를 들어 40 내지 70 °C의 따뜻한 공기로 40 °C 이하로 가온하여 처리하는 것이 편리하다. 코어의 끈적거림을 방지하기 위해 특정 시간 간격마다 분사를 중단한 후 다시 코어를 가온시키는 것이 바람직하다. 그러나, 예를 들어 소모된 공기 및(또는) 코어의 온도를 측정하여 분사량을 자동으로 조절하는 방법에 의해 분사 과정을 중단시키지 않고 진행할 수도 있다.

분사 압력의 범위는 광범위하며, 일반적으로 예를 들어 무공기 분사 시스템의 경우 약 1 내지 약 70 bar (예를 들어, 약 20 내지 약 60 bar, 바람직하게는 약 40 내지 약 50 bar)의 분사 압력을 사용하여 만족스러운 결과를 얻을 수 있다.

본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 정제의 제조 방법을 제공한다. 상기 정제는

- (i) 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염과 제약상 허용되는 첨가제를 혼합하고,
- (ii) 단계 (i)에서 수득한 혼합물을 과립화하고,
- (iii) 단계 (ii)에서 수득한 과립과 제약상 허용되는 첨가제를 압축하여 정제를 형성하는

방법으로 제조할 수 있다. 과립화 단계 (ii)에 습식-과립화 (예를 들어, 분사 과립화 또는 고전단 혼합 방법), 용융 과립화 또는 건식 과립화 (예를 들어, 롤러 압밀화)가 사용될 수 있다.

상기 기재된 방법은 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염, 및(또는) 과립, 및(또는) 정제를 코팅하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 코팅 과정은 상기 설명된 방법에 따라 수행할 수 있다.

본 발명의 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 단계 (i) 및 (ii)에 나열된 방법에 의해 제조된 과립을 제공한다.

MPA 및 미코페놀레이트 염을 상기 설명된 모든 단계에서 무수 형태로 사용하는 경우, 특히 과립화 단계 (ii) 및 코팅 과정은 예를 들어 상기 설명한 비-수성 용매 (예를 들어, 유기 용매)만을 사용하여 수행할 수 있다. 유기 용매 (예를 들어, 에탄올)는 예를 들어 상기 설명한 바와 같이 실질적으로 무수 형태인 것이 바람직하다.

또한, 본 발명의 정제는 단계 (i) 및 단계 (iii)을 포함하고 단계 (ii)의 부재하에 약물 물질과 첨가제를 직접 압축하여 제조할 수 있다.

불리한 특성을 갖는 약물 물질 (예를 들어, 낮은 벌크 밀도를 갖는 약물 물질)의 경우, 과립화 기술 (예를 들어, 용융 과립화, 습식 과립화 또는 롤러 압밀화)을 수행한 후에 압축 단계를 수행할 수 있다. 보다 구체적으로, 한 측면에서 본 발명은

- (i) MPA 또는 미코페놀레이트 염과 제약상 허용되는 첨가제 (예를 들어, 1종 이상의 결합제 (예를 들어, 폴리비닐피롤리돈) 및 1종 이상의 활택제 (예를 들어, 콜로이드성 이산화규소)를 예를 들어 고전단 혼합기로 혼합하고,

(ii) 용매 (예를 들어, 94 중량/중량% 에탄올)를 첨가하고, 예를 들어 고전단 혼합기 중에서 혼합물을 습윤화/반죽하고, 예를 들어 회전 압축기를 이용하여 습식-과립화하고, 예를 들어 유체화 베드 건조기 중에서 건조시키고,

(iii) 제약상 허용되는 첨가제, 예를 들어 체질한 첨가제 (예를 들어 1종 이상의 충전재 (예를 들어 락토즈), 1종 이상의 봉해제 (예를 들어, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈), 1종 이상의 윤활제 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트))를 첨가하고, 예를 들어 콘테이너 혼합기 중에서 혼합하며,

(iV) 단계 (iii)에서 수득한 혼합물을 예를 들어 통상적인 타정기 (예를 들어 EK-0 코르쉬 (Korsch) 편심 타정기 또는 회전 타정기, 바람직하게는 회전 기기) 중에서, 예를 들어 5 kN을 초과하는 압축력으로 압축

하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

예를 들어 약 190 mg의 미코페놀레이트 염 및 적정량의 적절한 첨가제를 함유하는 본 발명에 따른 정제는 약 15 내지 약 25 kN, 바람직하게는 약 20 kN의 압축력을 이용하는 방법에 의해 제조되는 것이 바람직하다. 이 활성 제제에 사용되는 적절한 첨가제 및 이들의 적정량은, 락토즈 45 mg, 무수 콜로이드성 실리카 6.6 mg, 마그네슘 스테아레이트 3.25 mg, PVP 20 mg, 옥수수 전분 10.25 mg, 및 가교결합된 PVP 32.5 mg이다. 예를 들어 약 385 mg의 미코페놀레이트 염을 함유하는 정제의 경우, 제조시 약 15 내지 약 35 kN, 바람직하게는 약 20 kN 또는 30 kN의 압축력을 이용한다. 특정 최소 압축력은 임의의 주어진 제제 중에 함유된 활성 제제의 양에 따라 달라지기 때문에, 또한 함유된 첨가제의 양 및 특성에 따라 달라질 수도 있다.

다른 제제에 대한 최소 압축력은 통상적인 실험을 이용하여 결정할 수 있다.

정제 코어의 외형은 달라질 수 있다 (예를 들어, 원형, 타원형, 직사각형, 원통형 또는 임의의 다른 적합한 외형일 수 있음). 본 발명에 따른 정제의 특성은 정제에 함유된 MPA 또는 미코페놀레이트 염의 양에 비해 크기가 작다는 것이다.

본 발명의 바람직한 실시양태에서, 상기 기재된 압축 방법에 의해 제조된 정제는 원형 또는 타원형이다. 정제의 가장자리는 비스듬하거나 둥근 형태이다.

본 발명의 매우 바람직한 실시양태에서, 정제는 직경:높이 치수가 10.0-10.2 mm:3.9 mm인 원형, 또는 길이:너비:높이 치수가 17.0-17.2 mm:6.7-6.9 mm:5.9 mm인 타원형으로 압축된다.

또한, 예를 들어 약 190 mg의 미코페놀레이트 염을 포함하는 본 발명의 정제는 약 40 내지 약 140 N (예를 들어, 약 60 내지 약 110 N, 바람직하게는 약 90 N)의 경도를 가질 수 있다. 예를 들어 약 385 mg의 미코페놀레이트 염을 포함하는 본 발명의 정제는 약 90 내지 약 230 N (예를 들어, 약 110 내지 약 210 N, 바람직하게는 약 160 N)의 경도를 가질 수도 있다. 정제 경도는, 예를 들어 슔레유니게르 (Schleuniger) 6D 정제 시험 기기를 이용하는 표준 시험에 따라 측정하는 것이 바람직하다.

바람직하다면, 상기 설명된 방법에 따라 제조된 정제는 예를 들어 필름-코팅 기기 (예를 들어, 천공 팬 코팅기) 중에서, 예를 들어 상기 설명된 코팅 방법에 따라, 예를 들어 히드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 및 용매 (예를 들어, 비-수성 용매) 또는 용매의 혼합물 (예를 들어, 94 중량/중량% 에탄올/아세톤 혼합물) 중에 용해/분산된 안료를 포함하는 코팅물질로 코팅되어 예를 들어, 필름-코팅된 정제로 제조될 수 있다.

본 발명의 매우 바람직한 실시양태에서, 코팅된 정제는 직경:높이 치수가 약 10.1-10.7 mm:약 4.2 mm인 원형, 또는 길이:너비:높이 치수가 약 17.2-18.0 mm:약 6.9-7.5 mm:약 6.3 mm인 타원형일 수 있다.

또한, 본 발명의 정제는 임의의 무색 또는 유색 코팅법으로 착색될 수 있으며, 정제 또는 코팅에 표시하여 개별 외형을 구분하고 즉시 인지할 수 있도록 한다. 염료의 사용은 외관을 향상시킬 뿐만 아니라 조성물을 확인하기 위해 적용될 수 있다. 제약에 사용하기 적합한 염료로는 통상적으로 카르티노이드, 산화철, 이산화티타늄, 인디고틴 (예를 들어, 인디고틴 레이크) 또는 클로로필이 있다. 본 발명의 정제는 인쇄 코드를 이용하여 표시하는 것이 바람직하다.

이용될 수 있는 방법들은 통상적이거나 당업계에 공지되어 있을 수 있거나, 상기 방법(예를 들어, 문헌 [L. Lachman et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed, 1986, H. Sucker et al, Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971)] 및 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 13th Ed., (Mack Publ., Co., 1970) 또는 후속판]에 기재된 방법)에 기초한다.

본 발명의 조성물은 표준 시험에 의해 나타나는 바와 같이 면역억제제로서 유용하다.

본 발명 조성물의 활성 및 특성은

a) 표준 임상 시험(예를 들어, 신장 이식 6 개월 후 1차 급성 거부반응 예피소드 또는 치료부전을 관찰하거나, 본 발명의 조성물로 치료를 시작한 후 6 개월 동안 거부반응이 없는 상태를 유지하는 시험) [본 발명의 조성물을 0.5 내지 2.0 g/일 범위의 투여량(예를 들어 약 1.5 g/일)으로 투여하였으며, 이식 수술 부근의 기간 동안 투여하였을 때 급성 거부반응 속도가 감소되었고, 이식 후 3 개월 이상이 지난 환자에서 거부반응이 없는 상태가 지속되었다. 따라서, 본 발명의 조성물을 약 0.5 g의 투여량으로 이식 후 처음 72 시간 동안 통상적인 스테로이드 및 시클로스포린(예를 들어, 네오랄(NEORAL; 등록상표); 시클로스포린의 투여량은 신장 이식시에 통상적인 투여량, 예컨대 약 8 ± 3 mg/kg임)과 조합하여 1일 2회 투여할 수 있다. 프레드니손(prednisone)의 경우, 스테로이드를 이식 후 4 일 동안은 약 2.5 mg/kg, 그 후의 1 주일 동안은 1 mg/kg, 그 후의 2 주일 동안은 0.6 mg/kg, 그 후의 1 개월 동안은 0.3 mg/kg을 투여한다.] 및

b) 표준 동물 시험(예를 들어, 래트에서의 신장 동종이식 반응 관찰) [이 시험에서는, 암컷 피셔(fisher) 344 래트의 신장 하나를 말단-대-말단 문합법을 이용하여 신장이 적출된 WF 수혜자의 한쪽(왼편) 신장관에 이식하였다. 치료는 이식 당일부터 시작하여 14일 동안 지속하였다. 이식 후 7일째에 수혜자의 반대편(오른편) 신장을 적출하여, 수혜자가 기증자 신장의 기능에 의존하도록 하였다. 이식 수혜자의 생존율은 기능성 이식에 대한 파라미터로 간주된다. 본 발명 조성물의 통상적인 투여량은 약 1 내지 30 mg/kg p.o.이다.]

에 처방될 수 있다.

본 발명의 조성물은 특히

a) 기관, 조직 또는 세포의 동종 또는 이종 이식 거부반응의 치료 또는 예방(예를 들어, 심장, 폐, 심장-폐 조합, 간, 신장, 장, 췌장, 피부, 췌장도 세포, 신경 세포 또는 각막 이식 수혜자 치료)(급성 거부반응의 치료 및 예방 포함), 예를 들어 이종 거부 반응과 연관된 초급성 거부반응의 치료 및 예방, 및 이식관 질환과 연관된 만성 거부반응의 치료 및 예방(본 발명의 조성물은 또한 골수 이식 후에 수반되는 이식편대숙주 질환의 치료 또는 예방에 처방될 수 있음);

b) 자가면역 질환(예를 들어 면역-매개성 질환 및 염증 증상, 구체적으로는 관절염(예를 들어, 류마티스성 관절염, 만성 진행성 관절염 및 변형 관절염) 및 류마티스성 질환과 같은 면역 성분을 포함하는 병인에 의한 염증 증상)의 치료 또는 예방 [본 발명의 조성물이 사용될 수 있는 구체적인 면역-매개성 질환으로는 자가면역 혈액학상 질환(용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 순수 적혈구빈혈 및 특발성 저혈소판증을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 전신 홍반성 루푸스, 다발연골염, 경피증, 베게너(Wegener) 육아종증, 피부근육염, 다발근육염, 만성 활동 간염, 원발성 담관성 간경화, 중증근무력증, 건선, 스티븐-존슨(Steven-Johnson) 증후군, 친포창, 특발성 스프루(sprue), 염증성 장 질환(예를 들어, 케양성 대장염 및 크론병(Crohn's disease) 포함), 내분비 안염, 그레이브스병(Graves disease), 사르코이드증(sarcoidosis), 다발성 경화증, 소아당뇨병(제1형 진성 당뇨병), 비-감염성 포도막염(전면 및 후면), 건조각막결막염 및 충진각막결막염, 사이질폐 섬유증, 건선성 관절염, 혈관염, 사구체신염(신장 증후군 존재 또는 부재, 예를 들어 특발성 신장 증후군 또는 최소 변화 신장병증 포함) 및 소아 피부근육염이 있다];

에 유용하다.

본 발명의 조성물의 적절한 투여량은, 예를 들어 치료 증상(예를 들어, 질환 타입 또는 내성 특성), 사용되는 MPA 염, 원하는 효과 및 투여 방식에 따라 달라질 것이다.

그러나, 일반적으로 약 1 내지 약 30 mg 염/kg동물체중 · 일의 투여량을 일일 1회 또는 일일 4회로 나누어 경구 투여하면 만족스러운 결과를 얻을 수 있다. 따라서 환자에게 적합한 일일 투여량은 200 mg 내지 3 g p.o. 염(예를 들어, 미코페놀레이트 모페틸 함량의 약 50 내지 100 %)이다. 바람직한 일나트륨 염의 경우, 염의 투여량은 미코페놀레이트 모페틸 함량의 약 2/3이다.

본 발명 조성물의 생체이용가능성을 통상적인 방법 (예를 들어, 비글 (beagle) 개에게 경구 투여하는 방법)으로 측정할 수 있다. 투여량은 통상적으로 50 mg 염/동물 (예를 들어, 약 3-5 mg 염/kg 동물체중)이다. 개들은 성체였고 (약 10 kg, 예를 들어 6-14 kg) 금식시켰다. 본 발명의 조성물을 투여한지 3 시간 후에 약 200 g의 음식을 투여하였다. 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후 10, 30 및 45 분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 및 24 시간째에 두부 정맥으로부터 채취하였다. 유리 MPA의 혈장 수준은 HPLC 분석 (UV 검출 병용)으로 측정하였다.

치료상 유효량의 미코페놀산 또는 미코페놀레이트 염을 포함하는 본 발명의 조성물은, 예를 들어 이식편대숙주 질환, 이식 거부반응 또는 면역 매개성 질환의 예방 또는 치료와 같이 면역억제하는데 있어서 단독 활성 성분으로 투여하거나, 또는 다른 면역억제제와 함께 (예를 들어, 동시에 또는 개별적으로) 투여할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 시클로스포린 또는 아스코마이신, 또는 이들의 면역억제성 유사체 (예를 들어, 시클로스포린 A, FK- 506 (타크롤리무스; tacrolimus) 등), 라파마이신 또는 그의 유도체 (예를 들어, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 예를 들어 WO 95/14023 및 99/15530에 개시된 유도체 (예를 들어, ABT578), 또는 WO 98/02441 및 WO 01/14387에 개시된 라파로그 (예를 들어, AP23573)); 림프구 회귀 물질 (lymphocyte homing agent) (예를 들어, 유리 형태 또는 제약상 염 형태의 FTY720 (2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올, 예를 들어 히드로클로라이드), 코르티코스테로이드 (corticosteroids); 시클로포스파미드 (cyclophosphamide); 아자티오프린 (azathioprine); 메토트렉세이트 (methotrexate); 브레퀴이나르 (brequinar); 레플루노미드 (leflunomide); 미조리빈 (mizoribine); 데옥시스페르구알린 (deoxyspergualin); 또는 면역억제성 모노클로날 항체 (예를 들어, 백혈구 수용체에 대한 모노클로날 항체, 예를 들어 MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CTLA4, B7, CD40, CD45, 또는 CD58 또는 이들의 리간드에 대한 항체); 또는 다른 면역조절성 화합물과 함께 배합하여 사용할 수 있다. 바람직한 조합 제제는 본 발명의 조성물과 예를 들어 상기 기재된 라파마이신 또는 그의 유도체 (예를 들어, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신) 및(또는) 림프구 회귀 물질 (예를 들어, FTY720)을 포함한다.

따라서, 추가의 측면에서 본 발명은 본 발명에 따른 고형 투여 형태 (예를 들어, 정제)를 면역억제가 필요한 대상체에게, 임의로는 예를 들어 상기 개시된 다른 면역억제제 또는 면역조절 화합물과 함께 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 면역억제하는 방법을 제공한다.

본 발명의 조성물을 상기 다른 면역억제제와 동시투여하는 경우, 다른 면역억제제의 투여량은 단독으로 사용할 때의 투여량의 1/2 내지 1/3으로 감소될 수 있다. 사용되는 시클로스포린의 대표적인 투여량은 예를 들어, 1 내지 10 mg/kg/일 (예를 들어, 1 내지 2 mg/kg/일)이다.

하기 실시예들은 본 발명을 설명하기 위해 제시되었다.

실시예

실시예 1 실시예 2

정제 함량 mg (코어 %; mg % 코팅된 정제)

미코페놀레이트 나트륨 192.4¹ (62.1; 54.2) 384.8²

무수 락토즈 (1.1) 45 (14.5; 12.7) 90

크로스포비돈 (등록상표) (1.2) 32.5 (10.5; 9.2) 65

포비돈 (등록상표) K30 (1.3) 20 (6.5; 5.6) 40

옥수수 전분 (1.2) 10.25 (3.3; 2.9) 20.5

무수 콜로이드성 이산화규소 (1.4) 6.6 (2.1; 1.9) 13.2

마그네슘 스테아레이트 (1.5) 3.25 (1; 0.9) 6.5

총 (코어) 310 (100; 87.4) 620

장용피 코팅

HPMCP HP50 42 (-; 11.8) 65

황색 산화철 0.078 0.167

적색 산화철 - 0.167

이산화티타늄 2.883 (-;0.8) 4.666

인디고틴 레이크 0.039 -

총 (코팅) 45 (-;12.6) 70

총 코팅된 정제 355 (145/100) 690

에탄올 94 % (중량/증량), den.³

(과립 및 코팅 액체)

아세톤³

(코팅 액체)

¹ 180 mg 미코페놀산과 동량

² 360 mg 미코페놀산과 동량

³ 필름 코팅 건조 단계 동안 손실

방법

정제 성분 미코페놀레이트 나트륨, 포비돈 (등록상표) K30, 무수 콜로이드성 규소를

(i) 혼합하고;

(ii) 에탄올 94 % (중량/증량)을 사용하여 습식-과립화하고;

(iii) 무수 락토즈, 옥수수 전분, 크로스포비돈 (등록상표) 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고; 바람직하게는 약 20 kN으로 정제를 압축하였다.

(iv) 정제를 천공 팬 코팅기 중에서 에탄올 (5 % 이소프로판올 포함)/아세톤 중 코팅 성분의 용액으로 코팅하였다. 정제에 대해 본원에 기재된 장용피 코팅 시험을 만족시켰으며, 인공 위액 (pH 1, HCl) 중에서 2 시간 이내에 붕해되지 않았다. 조성물은 안정하였다 (예를 들어, 실온에서 2 년 동안 5 % 미만의 미코페놀산이 붕해됨).

상기 방법에 따라서, 하기 (코팅된 및 비코팅된) 정제를 수득할 수 있었다:

실시예 3

정제 함량 mg

미코페놀레이트 나트륨 342*

무수 락토즈 (1.1) 80

크로스포비돈 (등록상표) (1.2) 57.80

포비돈 (등록상표) K30 (1.3) 35.50

옥수수 전분 (1.2) 18.20

무수 콜로이드성 이산화규소 (1.4) 11.70

마그네슘 스테아레이트 (1.5) 5.80

총 (코어) 551

장용피 코팅

HPMCP HP50 60

총 정제 611

* MPA 320 mg과 동량

실시예 4

과립은 유기 습식 과립 방법, 과립화 액체로 사용되는 순수 에탄올을 이용하여 제조할 수 있다.

미코페놀레이트 나트륨 192.3*

락토즈 200 메쉬 (1.1) 147.7

크로스카멜로즈 (1.2) 100.0

포비돈 (등록상표) K30 (1.3) 35.0

무수 콜로이드성 이산화규소 (1.4) 20.0

마그네슘 스테아레이트 5.0

총 500

이 과립은 첨가제와 추가로 혼합되어 정제로 압축될 수 있다.

장용피 코팅

HPMCP HP50 60

총 정제 560

* MPA 190 mg과 동량