



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0018445
(43) 공개일자 2023년02월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 29/294 (2016.01) A23L 29/231 (2016.01)
A23L 29/281 (2016.01) A23L 29/30 (2022.01)
A61K 9/48 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A23L 29/294 (2016.08)
A23L 29/231 (2016.08)
- (21) 출원번호 10-2022-7045815
- (22) 출원일자(국제) 2021년06월01일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년12월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/035175
- (87) 국제공개번호 WO 2021/247518
국제공개일자 2021년12월09일
- (30) 우선권주장
63/033,417 2020년06월02일 미국(US)

- (71) 출원인
알.피.쉐러 테크놀로지스 엘엘씨
미국 네바다 89703 카슨 시티 노스 커리 스트리트 112
- (72) 발명자
팡, 치
미국 33716 플로리다 세인트 피터즈버그 웨러 드 라이브 노쓰 2725
수쿠루, 카루나카르
미국 33716 플로리다 세인트 피터즈버그 웨러 드 라이브 노쓰 2725
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 53 항

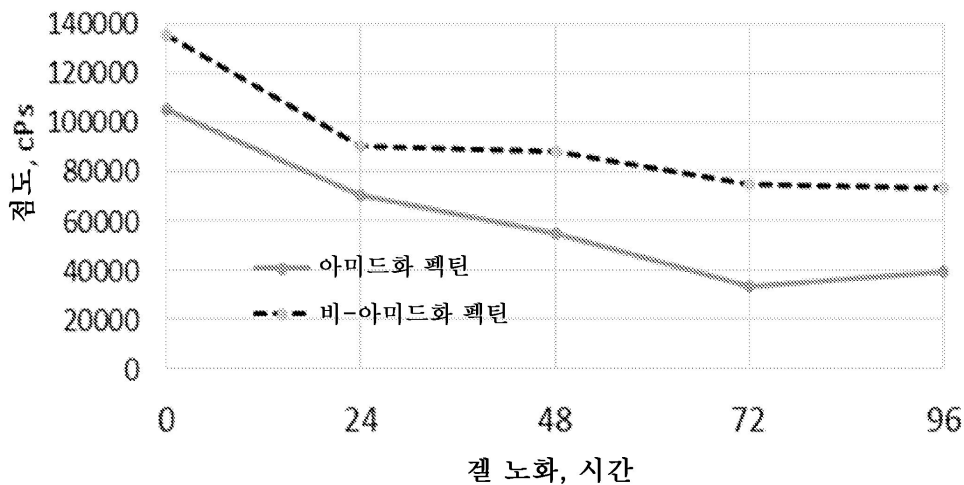
(54) 발명의 명칭 지연 방출 소프트겔 캡슐

(57) 요약

지연 방출 소프트겔 캡슐은 충전 물질 및 pH 의존성 젤 조성물을 포함하며, pH 의존성 코팅 또는 첨가되는 통상적인 pH 의존성 중합체 없이 캡슐의 지연 방출 특성을 달성할 수 있다는 것을 특징으로 한다. 본원에 기재된 지연 방출 소프트겔 캡슐은 결장 환경의 목표 위치에서 활성제의 방출을 개시하는 데 특히 적합하다.

대표도

펙틴 겔 노화 연구



(52) CPC특허분류

A23L 29/284 (2016.08)

A23L 29/35 (2016.08)

A61K 9/4816 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2250/5072 (2013.01)

A23V 2250/5432 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

지연 방출 소프트겔 캡슐로서,

(a) 충전 물질; 및

(b) pH 의존성 쉘 조성물

을 포함하고,

여기서 충전 물질은 적어도 1종의 제약 활성 성분을 포함하고,

여기서 pH 의존성 쉘 조성물은 젤라틴, 펙틴 및 텍스트로스를 포함하고,

여기서 pH 의존성 쉘 조성물은 결장 환경에서 용해/붕해/파열되는 것인

지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 2

제1항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 가소제를 추가로 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 펙틴이 저 메톡실 펙틴인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 펙틴이 아미드화 펙틴, 비-아미드화 펙틴 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물 중량을 기준으로 약 40 wt% 내지 약 80 wt%의 젤라틴을 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물 중량을 기준으로 약 2 wt% 내지 약 20 wt%의 펙틴을 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물 중량을 기준으로 약 0.01 wt% 내지 약 4 wt%의 텍스트로스를 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물 중량을 기준으로 약 15 wt% 내지 약 40 wt%의 가소제를 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 젤라틴이 유형 A 젤라틴, 유형 B 젤라틴 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 젤라틴이 어류 젤라틴, 하이드 젤라틴, 꿀 젤라틴 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 펙틴이 비-아미드화 펙틴인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 12

제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 가소제가 글리세린, 소르비톨 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 13

제12항에 있어서, 가소제가 글리세린인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 14

제5항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물의 총 중량을 기준으로 약 45 wt% 내지 약 75 wt%의 젤라틴을 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 15

제14항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물의 총 중량을 기준으로 약 45 wt% 내지 약 65 wt%의 젤라틴을 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 16

제6항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물의 총 중량을 기준으로 약 3 wt% 내지 약 15 wt%의 펙틴을 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 17

제16항에 있어서, pH 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물의 총 중량을 기준으로 약 7 wt% 내지 약 15 wt%의 펙틴을 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 18

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물의 총 중량을 기준으로 약 20 wt% 내지 약 35 wt%의 가소제를 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 19

제18항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물의 총 중량을 기준으로 약 25 wt% 내지 약 30 wt%의 가소제를 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.05 wt% 내지 약 3 wt%의 텍스트로스를 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 21

제20항에 있어서, pH 의존성 쉘 조성물이 건조 pH 의존성 쉘 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1 wt% 내지 약 2 wt%의 텍스트로스를 포함하는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐이, 임의로 판크레아틴을 함유하는 pH 6.8 포스페이트 완충제에서 50 rpm의 속도로 패들을 사용하는 USP 장치 II에서 수행된 용해/붕해 시험에 기초하여, 장 환경에서 적어도 약 10분 후, 적어도 약 15분 후, 적어도 약 20분 후, 적어도 약 25분 후, 적어도 약 30분 후, 적어도 약 35

분 후, 적어도 약 40분 후, 또는 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분 또는 약 30분 중 임의의 시간 내지 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 75분 또는 약 90분 중 임의의 시간에 용해/붕해되는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐이, 임의로 펩신을 함유하는 0.1N HCl에서 50 rpm의 속도로 패들을 사용하는 USP 장치 II에서 수행된 용해/붕해 시험에 기초하여, 산성 매질에서 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 4시간, 또는 적어도 약 5시간에 용해/붕해되는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 pH 의존성 중합체가 없는 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 셸 조성물이 약 110,000 cPs 내지 약 125,000 cPs 범위의 점도를 갖는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 셸 조성물이 약 2:1 내지 약 20:1 또는 약 6:1 내지 약 18:1 범위의 젤라틴 대 펙틴 w:w 비를 갖는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 셸 조성물이 약 5:1 내지 약 1:5 범위의 가소제 대 젤라틴 w:w 비를 갖는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 지연 방출 소프트겔 캡슐의 제조 방법으로서,

- (a) 활성제를 포함하는 충전 물질을 제조하는 단계; 및
- (b) 충전 물질을 pH 의존성 셸 조성물로 캡슐화하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 캡슐화된 지연 방출 소프트겔 캡슐을 건조시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 지연 방출 소프트겔 캡슐을 경화시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 경화가 약 25°C 내지 약 75°C, 약 30°C 내지 약 60°C, 또는 약 35°C 내지 약 60°C 범위의 온도에서 일어나는 것인 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 경화가 약 12시간 내지 약 168시간, 약 18시간 내지 약 120시간, 약 24시간 내지 약 72시간의 범위, 약 24시간, 약 48시간, 또는 약 72시간의 기간 동안 일어나는 것인 방법.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 셸 조성물을 제조하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 제조가 젤라틴, 텍스트로스, 펙틴 및 임의로 가소제를 혼합하여 pH 의존성 셀 조성물 리본을 형성하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, pH 의존성 셀 조성물 리본이 약 0.020 인치 내지 약 0.050 인치 범위의 두께를 갖는 것인 방법.

청구항 36

pH 의존성 셀 조성물 중 펙틴 및 텍스트로스의 양을 조정하여 산성 매질에서 및/또는 완충 매질에서 목표 pH 의존성 용해 프로파일을 달성하는 것을 포함하는, pH 의존성 셀 조성물에 캡슐화된 충전 물질로 구성된 지연 방출 소프트겔 캡슐의 pH 의존성 용해 프로파일을 조정하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 지연 방출 소프트겔 캡슐의 경화 기간을 조정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, pH 의존성 셀 조성물 중 젤라틴 대 펙틴의 wt:wt 비를 조정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 셀 조성물 중 텍스트로스의 양을 조정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, pH 의존성 셀 조성물의 리본 두께를 조정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 41

상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 지연 방출 소프트겔 캡슐을 투여하는 것을 포함하는, 상태를 치료하는 방법.

청구항 42

트립 발생을 감소시키는 방법으로서, 트립 발생의 감소를 필요로 하는 대상체에게 하기를 포함하는 지연 방출 소프트겔 캡슐을 투여하는 것을 포함하고,

(a) 충전 물질; 및

(b) pH 의존성 셀 조성물,

여기서 충전 물질은 적어도 1종의 제약 활성 성분을 포함하고,

여기서 pH 의존성 셀 조성물은 젤라틴, 펙틴 및 텍스트로스를 포함하고,

여기서 pH 의존성 셀 조성물은 결장 환경에서 용해/붕해/파열되는 것인

방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 충전 물질이 어유, 크릴 오일, 마늘 오일 또는 그의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 지연 방출 소프트겔 캡슐이, 임의로 펩신을 함유하는 0.1N HCl에서 50 rpm의 속도로 패들을 사용하는 USP 장치 II에서 수행된 용해/붕해 시험에 기초하여, 산성 매질에서 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 4시간, 또는 적어도 약 5시간에 용해/붕해되는 것인 방법.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 지연 방출 소프트겔 캡슐이, 임의로 판크레아틴을 함유하는 pH 6.8 포스페이트 완충제에서 50 rpm의 속도로 패들을 사용하는 USP 장치 II에서 수행된 용해/붕해 시험에 기초하여, 장 환경에서 적어도 약 10분 후, 적어도 약 15분 후, 적어도 약 20분 후, 적어도 약 25분 후, 적어도 약 30분 후, 적어도 약 35분 후, 적어도 약 40분 후, 또는 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분 또는 약 30분 중 임의의 시간 내지 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 75분 또는 약 90분 중 임의의 시간에 용해/붕해되는 것인 방법.

[청구항 45]

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 통상적인 pH 의존성 중합체를 추가로 포함하는 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 46

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 지연 방출 소프트겔 캡슐에 통상적인 pH 의존성 중합체가 실질적으로 없거나 또는 없는 것인 지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 47

지연 방출 소프트겔 캡슐로서,

(a) 충전 물질; 및

(b) pH 의존성 겔 조성물

을 포함하고,

여기서 충전 물질은 적어도 1종의 제약 활성 성분을 포함하고,

여기서 pH 의존성 겔 조성물은 젤라틴, pH 의존성 중합체 및 텍스트로스를 포함하고,

여기서 pH 의존성 겔 조성물은 결장 환경에서 용해/붕해/파열되는 것인

지연 방출 소프트겔 캡슐.

청구항 48

환자의 결장에 약물을 전달하는 방법으로서, 하기를 포함하는 지연 방출 소프트겔 캡슐을 경구 투여하는 것을 포함하고,

(a) 충전 물질; 및

(b) pH 의존성 겔 조성물,

여기서 충전 물질은 적어도 1종의 제약 활성 성분을 포함하고,

여기서 pH 의존성 겔 조성물은 젤라틴, pH 의존성 중합체 및 텍스트로스를 포함하는 것인

방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 제약 활성 성분의 적어도 80%가 결장에 전달되는 것인 방법.

청구항 50

제48항에 있어서, 제약 활성 성분의 적어도 85%가 결장에 전달되는 것인 방법.

청구항 51

제48항에 있어서, 제약 활성 성분의 적어도 90%가 결장에 전달되는 것인 방법.

청구항 52

제48항에 있어서, 제약 활성 성분의 적어도 95%가 결장에 전달되는 것인 방법.

청구항 53

제48항에 있어서, 제약 활성 성분의 적어도 99%가 결장에 전달되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 지연 방출 소프트겔 캡슐에 관한 것이며, 여기서 젤라틴-계 셸 조성물은 pH 의존성 코팅 또는 통상적인 pH 의존성 합성 중합체의 첨가에 대한 필요 없이 지연 방출 특성을 갖는다. 본원에 기재된 지연 방출 소프트겔 캡슐은 결장 전달에 특히 적합하다.

배경 기술

[0002] 연질 캡슐, 특히, 연질 젤라틴 캡슐 (또는 소프트겔 캡슐)은 환자에 의해 보다 쉽게 수용되는 투여 형태를 제공하는데, 캡슐이 삼키기 쉽고 활성제의 입의의 불쾌한 맛을 가리기 위해 향을 첨가할 필요가 없기 때문이다. 약물의 소프트겔 캡슐화는 제약 제제의 생체이용률을 개선할 가능성을 추가로 제공한다. 예를 들어, 활성 성분은 젤라틴 셸이 파괴되자마자 액체 형태로 빠르게 방출될 수 있다.

[0003] 지연 방출 투여 형태를 만들기 위한 노력이 이루어져 왔다. 지연 방출 투여 형태는 위 상태로부터 투여 형태의 내용물을 보호하도록 설계된다. 예를 들어, 지연 방출 투여 형태는 정제 또는 캡슐과 같은 제조된 투여 형태의 표면에 pH 의존성 코팅을 첨가함으로써 생성될 수 있다. 이러한 코팅은 투여 형태를 분무한 후, 일반적으로 승온에서 투여 형태를 건조시키는 것을 통해 적용될 수 있다. 캡슐을 pH 의존성 코팅으로 코팅하는 이러한 방법은 성능 및 외관 면에서 단점을 초래할 수 있다. 예를 들어, 캡슐이 거칠게 보일 수 있고, 코팅이 고르지 않게 적용될 수 있고/있거나, 코팅이 투여 형태에서 갈라지거나 또는 벗겨지기 쉬울 수 있다. 또한, pH 의존성 코팅을 적용하는 공정은 매우 비효율적이다.

[0004] 통상적인 pH 의존성 중합체 (즉, 산-불용성 중합체)를 캡슐 셸에 첨가한 다른 지연 방출 투여 형태가 개발되었다. 그러나, 통상적인 pH 의존성 중합체의 첨가는 불충분한 밀봉으로 인해 누출되기 쉬운 캡슐을 초래할 수 있다.

[0005] 따라서, 현재 pH 의존성 코팅의 적용 또는 셸에 통상적인 pH 의존성 중합체의 첨가를 필요로 하지 않는 지연 방출 소프트겔 캡슐이 필요하다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 지연 방출 소프트겔 캡슐에 관한 것이다. 지연 방출 소프트겔 캡슐은 (a) 충전 물질 및 (2) pH 의존성 셸 조성물을 포함한다. 본 발명에 따른 지연 방출 소프트겔 캡슐은 pH 의존성 코팅 또는 첨가되는 통상적인 pH 의존성 중합체를 필요로 하지 않는다. 따라서, pH 의존성 셸 조성물은 pH 의존성 코팅을 첨가할 필요성을 제거하고, 이것은 또한 코팅 공정 동안 캡슐을 손상시킬 위험을 최소화한다. 본원에 기재된 지연 방출 소프트겔 캡슐은 결장 전달에 특히 적합하다.

[0007] 한 실시양태에서, pH 의존성 셸 조성물은 (a) 젤라틴, (b) 텍스트로스, (c) 펙틴, 예컨대 저 메톡시 펙틴, 및 임의로 (d) 가소제를 포함한다. pH 의존성 셸 조성물 (예를 들어, 펙틴의 양, 텍스트로스의 양, 젤라틴 대 펙틴 비) 및 그의 제조 방법 (예를 들어, 경화 기간, 리본 두께)은 다양한 pH 환경 (예를 들어, 산성 매질 및 완충 매질에서의 과열/용해/붕해 시간)에서 셸 조성물의 목표 pH 용해 프로파일을 달성하도록 조정/조절/변형될 수 있다. 본 발명은 또한 지연 방출 소프트겔 캡슐을 제조하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본원에 기재된 pH 의존성 셸 조성물 중 텍스트로스의 양은 인간 대상체에서 결장 환경에 도달할 때까지 활성제의 방출을 지연시키도록 조정될 수 있다.

[0008] 본 발명은 또한 대상체에게 본원에 기재된 임의의 지연 방출 소프트겔 조성물을 투여함으로써 상태 (예를 들어, 결장 질환, 또는 활성제를 결장에 표적화 투여함으로써 치료가능한 다른 상태)를 치료하는 방법에 관한 것이다. 전달은 결장 질환 또는 상태를 치료하기 위한 것일 수 있고, 또한 결장에서의 흡수에 적합한 약물로 전신 상태를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0009] 본 발명은 또한 본원에 기재된 임의의 지연 방출 소프트겔 캡슐을 경구 투여함으로써 활성제를 환자의 결장에 전달하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 99%의 활성제가 환자의 결장에 전달된다.

도면의 간단한 설명

[0010] 본 개시내용의 상기 및 다른 특징, 그의 특성, 및 다양한 이점은 첨부 도면과 함께 취해진, 하기 상세한 설명을 고려할 때 더욱 명백해질 것이며, 여기서:

도 1은 노화 시간의 함수로서 아미드화 펙틴을 갖는 셸 조성물 및 아미드화 펙틴을 갖지 않는 셸 조성물의 점도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명은 pH 의존성 코팅을 적용하거나 또는 캡슐 셸에 통상적인 pH 의존성 합성 중합체를 첨가할 필요 없이 통상적인 지연 방출 투여 형태와 관련된 이점을 달성하는, 지연 방출 경구 투여 형태, 특히 지연 방출 소프트겔 캡슐을 개발함으로써 최신 기술을 진보시킨다. 본 발명의 지연 방출 소프트겔 캡슐은 위의 위 환경에서 용해되지 않고, 오히려 장, 특히 인간 대상체의 결장에서 용해된다. 본원에 기재된 지연 방출 소프트겔 캡슐의 용해 프로파일은 소프트겔 캡슐의 셸 조성을 변경함으로써 조정될 수 있다.

[0012] 이러한 메카니즘은 위 자극을 유발할 수 있거나 또는 위의 산성 환경에 민감한 활성 성분의 전달에 유익하다. 이러한 메카니즘은 트림에 기여하는 경향이 있는 충전 물질을 캡슐화한 캡슐을 섭취한 후 트림을 줄이는 데 또한 유익하다. 예를 들어, 트림은 장에 도달하기 전에 위에서 (매우 소량일지라도) 약간의 누출을 나타내는 투여 형태로 제제화된 비타민, 미네랄, 보충제, 및/또는 제약 제품을 섭취할 때 종종 발생한다. 누출은 트림이 일반적으로 소프트겔로 전달되는 어유 및 마늘과 같은 역겨운 인식을 갖는 물질과 관련된 경우 특히 문제가 될 수 있다. 본원에 기재된 지연 방출 소프트겔 캡슐은 위의 위 환경 및 결장 앞의 위장관의 임의의 다른 영역에서 조기 누출 (및 결과적으로 캡슐 충전물의 조기 방출)을 최소화 및/또는 제거하는 방식으로 제제화될 수 있다.

[0013] 본원에 사용된 용어 "pH 의존성"은 용해 또는 붕해가 위의 위 환경 및 결장 앞의 위장관의 임의의 다른 영역에서, 예를 들어 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 4시간 또는 적어도 약 5시간의 기간 동안 발생하지 않거나 또는 실질적으로 발생하지 않도록 하는 물질의 용해 또는 붕해 저항성 특성을 지칭하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 위의 위 환경은 여기에서 0.1N HCl 및 임의로 펩신의 첨가로 시뮬레이션될 수 있다. 약전 방법은 펩신을 포함하지 않지만, 생체내 조건을 더 잘 시뮬레이션/모방하기 위해 본원에 기재된 특정 용해/붕해 시험에 펩신을 첨가하였다는 점에 주목해야 한다. 따라서, 제한되는 것으로 해석되지 않으면서, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 심지어 펩신, 효소를 포함하는 0.1N HCl 환경 (이것은 펩신을 함유하지 않는 0.1N HCl보다 더 공격적인 환경인 것으로 추정됨)에서도 상기 약술된 지속기간 동안 용해/붕해에 대해 저항성이다.

[0014] 예를 들어, 본원에 기재된 실시양태는 생물학적, 인공 또는 모의 위액에 비해 약 3.5이상의 pH에서 (예를 들어, 생물학적, 인공 또는 모의 결장 환경 및/또는 장액에서) 우선적으로 용해되는 pH 의존성 셸 조성물을 포함한다. 예를 들어, pH 의존성 셸 조성물은 약 3.5이상의 pH에서 (예를 들어, 생물학적, 인공 또는 모의 결장 환경 및/또는 장액에서) 적어도 약 10분 후, 적어도 약 15분 후, 적어도 약 20분 후, 적어도 약 25분 후, 적어도 약 30분 후, 적어도 약 35분 후, 적어도 약 40분 후, 또는 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분 또는 약 30분 중 임의의 것 내지 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 75분, 또는 약 90분 중 임의의 것, 또는 그 중 임의의 단일 값 또는 하위범위에 용해된다. 특정 실시양태에서, 결장 또는 장 환경은 pH 6.8 포스페이트 완충제 및 임의로 판크레아틴의 첨가로 여기서 시뮬레이션될 수 있다. 약전 방법은 판크레아틴을 포함하지 않지만, 생체내 조건을 더 잘 시뮬레이션/모방하기 위해 본원에 기재된 특정 용해/붕해 시험에서 판크레아틴을 첨가했다는 점에 주목해야 한다. 따라서, 제한되는 것으로 해석되지 않으면서, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 판크레아틴을 포함하는 pH 6.8 완충제 환경 (이것은 판크레아틴을 함유하지 않는 pH 6.8 완

층제 환경보다 더 공격적인 환경인 것으로 추정됨)에서 유사한 용해/붕해 프로파일을 나타낸다.

- [0015] 본원에 사용된 "제약 활성 성분", "활성제"는 상태의 진단, 치유, 완화, 치료, 또는 예방에 사용될 수 있는 약물 또는 화합물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 적합한 "활성제"는 기능식품, 예컨대, 비타민, 미네랄, 및 보충제 (VMS)를 포함한다. 예시적인 자연 방출 소프트겔 캡슐은 비제한적으로 젯산균을 함유하는 캡슐, 프로바이오틱스, 어유 캡슐, 발프로산, 마늘, 페퍼민트 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 이부프로펜 용액 또는 현탁액, 양성자 펌프 억제제, 아스피린 및 유사 제품을 포함할 수 있다.
- [0016] 용어 "상태" 또는 "상태들"은 유효량의 활성제를 대상체에게 투여함으로써 치료 또는 예방될 수 있는 그러한 의학 상태들을 지칭한다.
- [0017] 본원에 사용된 용어 "활성 성분"은 해당 목적을 위해 정부 기관에 의해 승인되었는지 여부에 관계없이, 치료, 예방, 또는 다른 의도된 효과를 생성하도록 의도된 임의의 물질을 지칭한다. 특정 작용제와 관련하여 이 용어는 제약 활성제, 및 모든 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 그의 결정질 형태를 포함하며, 여기서 염, 용매화물 및 결정질 형태는 제약 활성이다.
- [0018] 수용성인 것들 및 수난용성인 것들 둘 다를 비롯한 임의의 제약 활성 성분이 본 발명의 목적을 위해 사용할 수 있다. 적합한 제약 활성 성분은 비제한적으로 진통제 및 항염증제 (예를 들어, 이부프로펜, 나프록센 소듐, 아스피린), 제산제, 구충제, 항부정맥제, 항박테리아제, 항응고제, 항우울제, 항당뇨병제, 지사제, 항간질제, 항진균제, 항통풍제, 항고혈압제, 항말라리아제, 항편두통제, 항무스카린제, 항신생물제 및 면역억제제, 항원충제, 항류마티스제, 항갑상선제, 항바이러스제, 불안완화제, 진정제, 수면제 및 신경이완제, 베타-차단제, 심장 수축촉진제, 코르티코스테로이드, 기침 억제제, 세포독성제, 충혈제거제, 이노제, 효소, 항파킨슨병제, 위장제, 히스타민 수용체 길항제, 지질 조절제, 국부 마취제, 신경근육제, 질산염 및 항협심증제, 영양제, 오피오이드 진통제, 항경련제 (예를 들어, 발프로산), 경구 백신, 단백질, 펩티드 및 제조합 약물, 성 호르몬 및 피임제, 살정자제, 자극제, 및 그의 조합을 포함한다.
- [0019] 특정 실시양태에서, 캡슐에 함유된 활성제는 소장으로 전달하기에 바람직한 임의의 제약 또는 치료 활성제, 예를 들어 판크레아틴 및 다른 단백질분해 효소, 디클로페낙, 나프록센, 아스피린, 인도메타신, 오메프라졸, 강심 글리코사이드, 나트륨, 칼륨 및 마그네슘 염을 갖는 전해질 제제 뿐만 아니라 칼슘 및 철 제제, 비사코딜 제제 및 발프로산일 수 있다.
- [0020] 특정 실시양태에서, 활성제는 결장 질환의 치료를 위한 약물, 예를 들어 5-ASA; 스테로이드, 예컨대 히드로코르티손, 부테소니드; 완하제; 옥트레오티드; 시사프리드; 항콜린제; 칼슘 채널 차단제, 5HT3-길항제, 예컨대 온단세트론 및 펩티드, 예컨대 인슐린을 포함하는, 결장에 전달하기에 바람직한 약물일 수 있다.
- [0021] 특정 실시양태에서, 결장 전달에 적합한 활성제는 비제한적으로 항감염제, 예컨대 항생제 및 항바이러스제; 진통제 및 진통제 조합물; 식욕감퇴제; 연충제; 항관절염제; 항천식제; 항경련제; 항우울제; 항당뇨병제; 지사제; 항히스타민제; 항염증제; 항편두통 제제; 항오심제; 항신생물제; 항파킨슨증 약물; 항소양제; 항정신병제; 해열제; 진정제; 항콜린제; 교감신경흥분제; 크산틴 유도제; 심혈관 제제, 예컨대 칼륨 및 칼슘 채널 차단제, 베타-차단제, 알파-차단제, 및 항부정맥제; 항고혈압제; 이노제 및 항이노제; 혈관확장제, 예컨대 일반적 관상동맥, 말초 및 뇌; 중추 신경계 자극제; 혈관수축제; 기침 및 한랭 제제, 예컨대 충혈제거제; 호르몬, 예컨대 에스트라디올 및 다른 스테로이드, 예컨대 코르티코스테로이드; 수면제; 면역억제제; 근육 이완제; 부교감신경억제제; 정신자극제; 진정제; 및 신경안정제; 프로바이오틱스; 항암제 (예를 들어, 결장암 특이적 항암제, 또는 결장에서 흡수에 적합한 항암제로 전신적으로 치료될 수 있는 다른 암 유형에 대한 항암제) 중 1종 이상이다.
- [0022] 결장암 항암제의 예는 비제한적으로 아바스틴 (베바시주맙), 베바시주맙, 캄프토사르 (이리노테칸 히드로클로라이드), 카페시타빈, 세톡시맙, 시람자 (라무시루맙), 엘록사틴 (옥살리플라틴), 에르비투스 (세톡시맙), 5-FU (플루오로우라실 주사), 플루오로우라실 주사, 이필리루맙, 이리노테칸 히드로클로라이드, 키트루다 (렘브롤리주맙), 류코보린 칼슘, 론서프 (트리플루리딘 및 티피라실 히드로클로라이드), 엠바시 (베바시주맙), 니볼루맙, 읍디보 (니볼루맙), 옥살리플라틴, 파니투무맙, 펌브롤리주맙, 라무시루맙, 레고라페닙, 스티마르가 (레고라페닙), 트리플루리딘 및 티피라실 히드로클로라이드, 벡티비스 (파니투무맙), 젤로다 (카페시타빈), 예르보이 (이필리루맙), 잘트랩 (지브-아플리베르셉트), 지브-아플리베르셉트, 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분은 비제한적으로 다비가트란, 드로네다론, 티카그렐로르, 일로페리돈, 이바카프토르, 미도스타우린, 아시마돌린, 베클로메타손, 아프레밀라스트, 사과시타빈, 린시티닙, 아비라테론, 비타민 D 유사체 (예를 들어, 칼시페디올, 칼시트리올, 파리칼시톨, 독세르칼시페롤), COX-2 억제제 (예를 들어, 셀

레콕시브, 발데콕시브, 로페콕시브), 타크롤리무스, 테스토스테론, 루비프로스톤, 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0024] 일부 실시양태에서, 투여 형태의 지질은 비제한적으로 아몬드 오일, 아르간 오일, 아보카도 오일, 보리지씨 오일, 카놀라 오일, 캐슈 오일, 피마자 오일, 수소화 피마자 오일, 코코아 버터, 코코넛 오일, 콜자 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 포도씨 오일, 헤이즐넛 오일, 대마 오일, 히드록실화 레시틴, 레시틴, 아마인 오일, 마카다미아 오일, 망고 버터, 마닐라 오일, 몽곤고 너트 오일, 올리브 오일, 팜핵 오일, 팜 오일, 땅콩 오일, 피칸 오일, 페틸라 오일, 잣 오일, 피스타치오 오일, 양귀비씨 오일, 호박씨 오일, 페퍼민트 오일, 쌀겨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 시어 버터, 대두 오일, 해바라기 오일, 수소화 식물성 오일, 호두 오일, 및 수박씨 오일로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 다른 오일 및 지방은 어유 (오메가-3), 크릴 오일, 동물성 또는 식물성 지방 (예를 들어, 그의 수소화 형태), 유리 지방산, 및 C8-, C10-, C12-, C14-, C16-, C18-, C20- 및 C22-지방산과의 모노-, 디-, 및 트리-글리세리드, 지방산 에스테르, 예컨대 EPA 및 DHA 3, 및 그의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0025] 특정 실시양태에 따르면, 활성제는 스타틴 (예를 들어, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 및 피타바스타틴), 피브레이트 (예를 들어, 클로피브레이트, 시프로피브레이트, 베자피브레이트, 페노피브레이트, 및 겐피프로질), 니아신, 담즙산 격리제, 에제티미브, 로미타피드, 피토스테롤, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 전구약물, 상기 중 임의의 것의 혼합물 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 지질-강화제를 포함할 수 있다.

[0026] 적합한 기능식품 활성제는 5-히드록시트리프토판, 아세틸 L-카르니틴, 알파 리포산, 알파-케토글루타레이트, 꿀벌 제품, 베타인 히드로클로라이드, 소 연골, 카페인, 세틸 미리스톨리에이트, 목탄, 키토산, 콜린, 콘드로이틴 술페이트, 코엔자임 Q10, 콜라겐, 초유, 크레아틴, 시아노코발라민 (비타민 B12), 디메틸아미노에탄올, 푸마르산, 게르마늄 세키옥시드, 선상 제품, 글루코사민 HCl, 글루코사민 술페이트, 히드록실 메틸 부티레이트, 이뮤노글로불린, 락트산, L-카르니틴, 간 제품, 말산, 말토스-무수물, 만노스 (d-만노스), 메틸 술포닐 메탄, 피토스테롤, 피콜린산, 피루베이트, 적색 효모 추출물, S-아데노실메티오닌, 셀레늄 효모, 상어 연골, 테오브로민, 바나딜 술페이트, 및 효모를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0027] 적합한 영양 보충제 활성제는 비타민, 미네랄, 섬유, 지방산, 아미노산, 허브 보충제 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0028] 적합한 비타민 활성제는 다음의 것: 아스코르브산 (비타민 C), B 비타민, 비오틴, 지용성 비타민, 폴산, 히드록시시트르산, 이노시톨, 미네랄 아스코르베이트, 혼합 토크페롤, 니아신 (비타민 B3), 오로트산, 파라-아미노벤조산, 판토텐에이트, 판토텐산 (비타민 B5), 피리독신 히드로클로라이드 (비타민 B6), 리보플라빈 (비타민 B2), 합성 비타민, 티아민 (비타민 B1), 토코트리엔놀, 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 F, 비타민 K, 비타민 오일 및 유용성 비타민을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0029] 적합한 허브 보충 활성제는 다음의 것: 아르니카, 빌베리, 블랙 코호시, 고양이 발톱, 카모마일, 에키나세아, 달맞이꽃 오일, 호로과, 아마씨, 피버퓨, 마늘 오일, 생강 뿌리, 징코 빌로바, 인삼, 미역취, 호손, 카바-카바, 감초, 우유 엉겅퀴, 차전자, 라우울피아, 센나, 대두, 세인트 존스 워트, 톱야자나무, 강황, 발레리안을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0030] 미네랄 활성제는 다음의 것: 붕소, 칼슘, 킬레이트 미네랄, 염화물, 크로뮴, 코팅된 미네랄, 코발트, 구리, 돌로마이트, 아이오딘, 철, 마그네슘, 망가니즈, 미네랄 프리믹스, 미네랄 제품, 몰리브데넘, 인, 칼륨, 셀레늄, 나트륨, 바나듐, 말산, 피루베이트, 아연 및 다른 미네랄을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0031] 다른 가능한 활성제의 예는 항히스타민제 (예를 들어, 라니티딘, 디벤히드라메이트, 디펜히드라민, 클로르페니라민 및 텍스클로르페니라민 말레에이트), 비-스테로이드성 항염증제 (예를 들어, 아스피린, 셀레콕시브, Cox-2 억제제, 디클로페낙, 베녹사프로펜, 플루르비프로펜, 페노프로펜, 플루부펜, 인도프로펜, 피로프로펜, 카프로펜, 옥사프로진, 프라모프로펜, 무로프로펜, 트리옥사프로펜, 수프로펜, 아미노프로펜, 플루프로펜, 부클록스산, 인도메타신, 슬린다, 조메피락, 티오피나, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 클리다나, 옥스피나, 메클로페남산, 플루페남산, 니플롬산, 틀페남산, 디플루리살, 플루페니살, 피록시감, 수독시감, 이속시감, 아세클로페낙, 알록시프린, 아자프로파존, 베노릴레이트, 브롬페낙, 카프로펜, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 디플루니살, 에토들락, 에토리콕시브, 페이슬라민, 펜부펜, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 로르녹시감, 록소프로펜, 멜록시감, 메페남산, 메타미졸, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리

실레이트, 나부메톤, 나프록센, 니메술리드, 옥시펜부타존, 파레콕시브, 페닐부타존, 살리실 살리실레이트, 솔린다, 솔핀피라존, 테녹시감, 티아프로펜산, 톨메틴, 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 혼합물) 및 아세트아미노펜, 항구토제 (예를 들어, 메토클로프라미드, 메틸날트렉손), 항간질제 (예를 들어, 페닐로인, 메프로베이트 및 니트라제팜), 혈관확장제 (예를 들어, 니페디핀, 파파베린, 딜티아젠펜 및 니카르디핀), 진해제 및 거담제 (예를 들어, 코데인 포스페이트), 항천식제 (예를 들어, 테오필린), 제산제, 항연축제 (예를 들어, 아트로핀, 스코폴라민), 항당뇨병제 (예를 들어, 인슐린), 이뇨제 (예를 들어, 에타크린산, 벤드로플루티아지드), 항혈압강화제 (예를 들어, 프로프라놀롤, 클로니딘), 항고혈압제 (예를 들어, 클로니딘, 메틸도파), 기관지확장제 (예를 들어, 알부테롤), 스테로이드 (예를 들어, 히드로코르티손, 트리암시놀론, 프레드니손), 항생제 (예를 들어, 테트라시클린), 항치질제, 수면제, 항정신제, 지사제, 점액용해제, 진정제, 충혈제거제 (예를 들어, 슈도에페드린), 완하제, 비타민, 자극제 (식욕 억제제, 예컨대 페닐프로판올아민 포함) 및 칸나비노이드, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 전구약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0032] 활성제는 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 자극제, 또는 그의 혼합물일 수도 있다. 용어 "벤조디아제핀"은 중추 신경계를 억제할 수 있는 벤조디아제핀 및 벤조디아제핀의 유도체인 약물을 지칭한다. 벤조디아제핀은 알프라졸람, 브로마제팜, 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 디아제팜, 에스타졸람, 플루라제팜, 할라제팜, 케타졸람, 로라제팜, 니트라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성제로서 사용될 수 있는 벤조디아제핀 길항제는 플루마제닐 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0033] 용어 "바르비투레이트"는 바르비투르산 (2, 4, 6,-트리옥소헥사히드로피리미딘)으로부터 유래된 진정제-수면 약물을 지칭한다. 바르비투레이트는 아모바르비탈, 아프로바르보탈, 부타바르비탈, 부탈비탈, 메토헥시탈, 메포바르비탈, 메타르비탈, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 세코바르비탈 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성제로서 사용될 수 있는 바르비투레이트 길항제는 암페타민 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0034] 용어 "자극제"는 암페타민 예컨대 텍스트로암페타민 수지 복합체, 텍스트로암페타민, 메탐페타민, 메틸페니데이트, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 및 용매화물 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성제로서 사용될 수 있는 자극제 길항제는 벤조디아제핀, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0035] 개시내용에 따른 투여 형태는 다양한 활성제 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 제약상 허용되는 염은 무기산 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트 등; 유기산 염, 예컨대 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말레에이트, 타르트레이트 등; 술포네이트, 예컨대 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 등; 아미노산 염, 예컨대 아르기네이트, 아스파르기네이트, 글루타메이트 등, 및 금속 염, 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등; 알칼리 토금속, 예컨대 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 유기 아민 염, 예컨대 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디시클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0036] 본원에 사용된 용어 "치료 유효한" 및 "유효량"은 목적하는 치료 결과를 생성하는 데 필요한 활성제의 양 또는 투여되는 속도를 지칭한다.

[0037] 본원에 사용된 "셀" 또는 "셀 조성물" 또는 "pH 의존성 셀 조성물"은 충전 물질을 캡슐화하는 소프트겔 캡슐의 셀을 지칭한다.

[0038] 본원에 사용된 "통상적인 pH 의존성 중합체"는 상표명 유드라짓(EUDRAGIT)® 하에 입수가 가능할 수 있는 아크릴산 및 메타크릴산 중합체 및 다른 통상적인 산 불용성 중합체, 예를 들어 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체를 지칭하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 통상적인 산 불용성 중합체는 비제한적으로 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (하이퍼멜로스 아세테이트 숙시네이트), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 알겐산 염, 예컨대 알긴산나트륨 및 알긴산칼륨, 스테아르산, 및 셀락을 포함한다. 펙틴 및 펙틴 유도체는 통상적인 pH 의존성 중합체인 것으로 간주되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 pH 의존성 셀 조성물은 산 불용성 중합체를 포함하지 않는다. 다시 말해서, 특정 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 및 pH 의존성 소프트겔 캡슐에는 "통상적인 pH 의존성 중합체가 없거나 또는 실질적으로

없다".

- [0039] 본원에 사용된 "없거나 또는 실질적으로 없는"은 약 1 wt% 미만, 약 0.5 wt% 미만, 약 0.25 wt% 미만, 약 0.1 wt% 미만, 약 0.05 wt% 미만, 약 0.01 wt% 미만, 또는 0 wt%의 상기 성분을 포함하는 조성물을 지칭한다.
- [0040] 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 wt%에 대한 모든 언급은 전체 대상 조성물의 중량에 대한 성분의 중량을 지칭하며 또한 w/w로 지정될 수 있다.
- [0041] 본원에 사용된 "충전 물질" 또는 "충전물"은 pH 의존성 셀 조성물에 의해 캡슐화되고 적어도 1종의 제약 활성 성분을 함유하는 조성물을 지칭한다.
- [0042] 본원에 사용된 "자연 방출 캡슐" 또는 "자연 방출 소프트겔 캡슐" 또는 "pH 의존성 캡슐" 또는 "pH 의존성 소프트겔 캡슐"은 일단 충전 물질이 셀에 캡슐화되고, 캡슐이 건조된 경우 자연 또는 pH 의존성 특성을 갖는 캡슐을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 이들 용어는 건조 후 또한 경화된 캡슐을 지칭할 수 있다. 특정 실시양태에서, 건조 후 추가의 가공 단계가 요구되지 않는다. 특정 실시양태에서, 경화 후 추가의 가공 단계가 요구되지 않는다.
- [0043] 본원에 사용된 "약"은 "약 10"이 9 내지 11을 포함할 것이 되도록 $\pm 10\%$ 의 변동 내에 있는 임의의 값을 지칭한다. 본원에 사용된 단위 표현은 달리 명시되지 않는 한 하나 이상을 나타낸다. 따라서, 예를 들어, "부형제"에 대한 언급은 단일 부형제 뿐만 아니라 둘 이상의 상이한 부형제의 혼합물 등을 포함한다.
- [0044] 본원에서 값의 범위에 대한 언급은 본원에 달리 나타내지 않는 한, 단지 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서 기능하도록 의도되며, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내거나 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다.
- [0045] 본원에 제공된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 특정 물질 및 방법을 설명하기 위한 것이며, 범주에 대한 제한을 제기하는 것은 아니다. 명세서의 어떤 언어도 개시된 물질 및 방법의 실시예에 필수적인 것으로 청구되지 않은 임의의 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0046] 제1 실시양태에 따르면, pH 의존성 소프트겔 캡슐은 (a) 충전 물질 및 (b) pH 의존성 셀 조성물을 포함하며, 여기서 충전 물질은 적어도 1종의 제약 활성 성분을 포함하고, pH 의존성 셀 조성물은 젤라틴, 텍스트로스, pH 의존성 물질 (예를 들어, 저 메톡실 펙틴) 및 임의로 가스제를 포함한다. 바람직하게는, pH 의존성 셀 조성물에는 추가의 pH 의존성 중합체가 없다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 소프트겔 캡슐 또는 pH 의존성 셀 조성물은 산성 매질, 예컨대 위 환경 또는 모의 위액 환경에서 (예를 들어, 적어도 약 5시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 1시간 등의 지속기간 동안) 무손상으로 유지되고, 결장 (또는 모의 장액 환경)에서 목표 지속기간 (예를 들어, 적어도 약 10분 후, 적어도 약 15분 후, 적어도 약 20분 후, 적어도 약 25분 후, 적어도 약 30분 후, 적어도 약 35분 후, 적어도 약 40분 후, 또는 0분, 약 5분, 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분 또는 약 30분 초과 중 임의의 것 내지 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 75분 또는 약 90분 중 임의의 것, 또는 그 중 임의의 단일 값 또는 하위범위)에 용해/붕해되도록 구성된다.
- [0047] 적합한 충전 물질은 적어도 1종의 제약 활성 성분을 포함하고 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 적어도 1종의 제약 활성 성분 이외에, 적합한 충전 물질은 추가의 충전 성분, 예컨대 향미제, 감미제, 착색제 및 충전제, 또는 다른 제약상 허용되는 부형제 또는 첨가제, 예컨대 합성 염료 및 미네랄 산화물을 포함할 수 있다. 제약 활성 성분 및 제약상 허용되는 부형제의 적합한 양은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0048] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중 젤라틴은 단독으로 또는 조합으로 사용되는 유형 A 젤라틴, 유형 B 젤라틴, 하이드 또는 피부 젤라틴 (예를 들어, 송아지 피부, 돼지 피부) 및/또는 꿀 젤라틴 (예를 들어, 송아지 꿀, 돼지 꿀)을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 젤라틴은 250 블룸(Bloom) 젤라틴이다. 또 다른 실시양태에서, 단지 하나의 유형의 젤라틴이 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 젤라틴은 적어도 두 유형의 젤라틴의 조합이다. 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중 젤라틴의 양은 건조 캡슐 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 30 wt% 내지 약 85 wt%, 약 30 wt% 내지 약 75 wt%, 약 30 wt% 내지 약 65 wt%, 약 30 wt% 내지 약 55 wt%, 약 30 wt% 내지 약 40 wt%, 약 40 wt% 내지 약 80 wt%, 약 45 wt% 내지 약 65 wt%, 약 45 wt% 내지 약 75 wt%, 또는 약 50 wt% 내지 약 70 wt%, 또는 이들 중 임의의 단일 값 또는 하위범위이다.

- [0049] 한 실시양태에서, pH 의존성 캡슐 셀 조성물은 텍스트로스를 포함한다. 한 실시양태에서, pH 의존성 캡슐 셀 조성물 중 텍스트로스의 양은 건조 캡슐 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.001 wt% 내지 약 1.0 wt%, 약 0.002 wt% 내지 약 0.008 wt%, 약 0.005 wt% 또는 약 0.01 wt% 내지 약 4 wt%, 약 0.1 wt% 또는 약 0.15 wt% 내지 약 3 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 1 wt%, 약 0.1 또는 약 0.15 wt% 또는 약 0.2 wt% 또는 약 0.25 wt% 내지 약 2 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 0.2 wt%, 약 0.05 wt% 또는 약 0.1 wt% 내지 약 0.4 wt% 또는 약 0.5 wt%, 또는 그 중 임의의 단일 값 또는 하위범위이다.
- [0050] 겔 강도에서의 잠재적인 감소를 완화하기 위해 텍스트로스를 지연 방출 캡슐 셀에 첨가할 수 있다. pH 의존성 셀 조성물 중 텍스트로스의 양은 또한 지연 방출 소프트겔 캡슐에 대한 목표 용해 프로파일을 달성하도록, 예를 들어 위장관 내 (예를 들어, 결장 내) 특정한 위치에서 지연 방출 소프트겔 캡슐이 용해/붕해되도록 조정될 수 있다. 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중 텍스트로스의 양은 지연 방출 소프트겔 캡슐이 결장에 도달할 때까지 그의 용해를 지연시키고 결장에서 목표 용해 프로파일을 달성하도록 조정된다. 예를 들어, pH 의존성 셀 조성물 중 텍스트로스의 양은 산성 매질 (예를 들어, 임의로 펩신을 함유하는 0.1N HCl)에서의 조기 누출/파열을 방지하면서 완충 매질 (예를 들어, 인간 대상체에서 결장 환경을 모의하기 위해 임의로 판크레아틴을 갖는 pH 6.8 포스페이트 완충제)에서의 용해/붕해/파열 시간을 제어하도록 조정될 수 있다. 완충제 단계에서의 용해/붕해/파열까지의 시간은 적어도 약 10분 후, 적어도 약 15분 후, 적어도 약 20분 후, 적어도 약 25분 후, 적어도 약 30분 후, 적어도 약 35분 후, 적어도 약 40분 후, 또는 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분 또는 약 30분 중 임의의 것 내지 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 75분, 또는 약 90분 중 임의의 것, 또는 그 중 임의의 단일 값 또는 하위범위이도록 제어될 수 있다. 산성 매질에서의 용해/붕해/파열 시간은 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 60분, 적어도 약 90분, 적어도 약 120분 이상, 또는 적어도 약 150분 동안 무손상 지연 방출 소프트겔 캡슐을 유지하도록 제어될 수 있다.
- [0051] 제한적인 것으로 해석되지 않으면서, 텍스트로스는 셀 조성물 중 젤라틴과 상호작용하여 젤라틴이 가교되도록 하는 것으로 여겨진다. 셀 조성물의 용해 특성에 대한 텍스트로스의 양의 영향은 실시예에서 추가로 예시된다. pH 의존성 셀 조성물 중 텍스트로스의 농도는 겔 강도를 개선시키기 위한 유효량일 수 있지만, 캡슐의 밀봉 또는 제품 성능의 제조성을 방해할 정도로 높지는 않다.
- [0052] 일부 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 펙틴, 예를 들어 저 메톡실 펙틴을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 펙틴은 50보다 낮은 에스테르화도를 갖는 저 메틸에스테르 (LM) 펙틴이다. 일부 실시양태에서, 펙틴은 아미드화 펙틴이다. 다른 실시양태에서, 저 메톡실 (LM) 펙틴은 비-아미드화 펙틴이다. 특정 실시양태에서, 펙틴은 아미드화 펙틴 및 비-아미드화 펙틴의 조합이다. 펙틴의 첨가는 투여 형태의 pH 의존성 특성에 기여한다.
- [0053] 투여 형태에서의 너무 많은 펙틴은 소프트겔 캡슐의 겔 강도를 감소시킬 수 있고, 이는 결과적으로 소프트겔 캡슐의 밀봉성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. pH 의존성 셀 조성물 중 너무 많은 펙틴은 또한 셀 조성물의 점도를 증가시킬 수 있고, 이는 제조 관점에서 가공하는 것을 어렵게하거나 또는 불가능하게 한다.
- [0054] 따라서, 펙틴은 지연 방출 투여 형태를 형성하기에 충분히 높고 동시에 겔 강도의 감소를 완화시키고 점도 증가를 완화시키기에 충분히 낮은 농도로 투여 형태에 첨가될 수 있다.
- [0055] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중 펙틴의 양은 건조 캡슐 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 2 wt% 내지 약 20 wt%, 약 3 wt% 내지 약 15 wt%, 약 3 wt% 내지 약 5.5 wt%, 약 4 wt% 내지 약 11 wt%, 약 7 wt% 내지 약 12 wt%, 약 8 wt% 내지 약 13 wt%, 또는 약 5 wt% 내지 약 10 wt%, 또는 그 중 임의의 단일 값 또는 하위범위이다.
- [0056] pH 의존성 셀 조성물에 혼입된 펙틴의 에스테르화도는 약 50% 미만일 수 있거나, 또는 약 10% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 40%, 또는 약 25% 내지 약 35%의 범위일 수 있다. 또한, 펙틴은 아미드화 또는 비-아미드화될 수 있다.
- [0057] 특정 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 안정화제 및/또는 겔란 검을 포함한 결합체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 펙틴 대 안정화제 및/또는 결합체 (예를 들어, 겔란 검)의 비는 약 1:10 내지 약 50:1; 약 1:5 내지 약 40:1; 약 1:1 내지 약 25:1 또는 약 10:1 내지 약 24:1이다.
- [0058] 특정 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중 안정화제 및/또는 결합체 (예를 들어, 겔란 검)의 양은 건조 캡슐 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.05 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%의 안정화제 및/또는 결합체 (예를 들어, 겔란 검), 또는 그 중 임의의 단일 값 또는 하위범위이다.

- [0059] 특정 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 약 20,000 cPs, 약 30,000 cPs, 약 40,000 cPs, 약 50,000 cPs, 약 60,000 cPs, 또는 약 70,000 cPs 중 임의의 것 내지 약 80,000 cPs, 약 90,000 cPs, 약 100,000 cPs, 약 110,000 cPs, 약 120,000 cPs, 약 130,000 cPs, 약 140,000 cPs, 또는 약 150,000 cPs 중 임의의 것의 범위, 또는 그 중 임의의 하위범위 또는 단일 값의 점도를 가질 수 있다. 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 약 100,000 cPs 내지 약 130,000 cPs, 또는 약 110,000 cPs 내지 약 125,000 cPs, 또는 약 115,000 cPs, 또는 약 120,000 cPs 범위의 점도를 갖는다. 점도는 도 1과 관련된 실시예에서 보다 상세히 기재된 바와 같이 레오미터를 사용하여 60°C에서 측정된다. 겔 덩어리 샘플 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 pH 의존성 셀 조성물의 것)을 60°C에서 유지된 레오미터의 플랫폼 상에 로딩한다. 고정된 전단 속도를 제공하기 위해 디스크는 특정 속도로 회전한다. 전단 스트레스 및 전단 속도를 측정함으로써 점도가 얻어진다.
- [0060] 특정 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 최대 약 24시간, 최대 약 48시간, 최대 약 72시간, 최대 약 96시간, 또는 최대 약 1주일 동안 열 속에서 노화된 후에도 제조성에 적합한 점도를 유지할 수 있다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물의 점도는 (최대 약 24시간, 최대 약 48시간, 최대 약 72시간, 최대 약 96시간, 또는 최대 약 1주일 동안) 열 속에서 노화 후 (노화 이전의 조성물의 점도 값에서) 최대 약 80%, 최대 약 70%, 최대 약 60%, 최대 약 50%, 최대 약 40%, 최대 약 35%, 또는 최대 약 30%만큼 감소할 수 있다.
- [0061] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중 가소제는 글리세롤, 글리세린, 소르비톨 및 그의 조합을 포함할 수 있다. 다른 적합한 가소제는 당 알콜 가소제, 예컨대 이소말트, 말티톨, 크실리톨, 에리트리톨, 아도니톨, 들시톨, 펜타에리트리톨 또는 만니톨; 또는 폴리올 가소제, 예컨대 디글리세린, 디프로필렌 글리콜, 10,000 MW 이하의 폴리에틸렌 글리콜, 네오펜틸 글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3-프로판디올, 2-메틸-1,3-프로판디올, 트리메틸올프로판, 폴리에테르 폴리올, 에탄올 아민; 및 그의 혼합물을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 다른 예시적인 가소제는 또한 비제한적으로 저분자량 중합체, 올리고머, 공중합체, 오일, 유기 소분자, 지방족 히드록실을 갖는 저분자량 폴리올, 에스테르-유형 가소제, 글리콜 에테르, 폴리(프로필렌 글리콜), 다중-블록 중합체, 단일 블록 중합체, 시트레이트 에스테르-유형 가소제, 및 트리아세틴을 포함할 수 있다. 이러한 가소제는 1,2-부틸렌 글리콜, 2,3-부틸렌 글리콜, 스티렌 글리콜, 모노프로필렌 글리콜 모노이소프로필 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 소르비톨 락테이트, 에틸 락테이트, 부틸 락테이트, 에틸 글리콜레이트, 디부틸 세바케이트, 아세틸트리부틸시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 80, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트 및 알릴 글리콜레이트, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0062] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중 가소제의 양은 건조 캡슐 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 15 wt% 내지 약 45 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 약 18 wt% 내지 약 45 wt%, 약 18 wt% 내지 약 42 wt%, 약 20 wt% 내지 약 35 wt%, 약 25 wt% 내지 약 30 wt%, 또는 그 중 임의의 단일 값 또는 하위범위이다.
- [0063] 특정 실시양태에서, 다양한 성분 (예를 들어, 펙틴, 텍스트로스, 젤라틴, 가소제)의 양 및 다양한 성분의 비는 다양한 pH 범위에 걸쳐 소프트겔 캡슐의 용해 및/또는 붕해 특성을 제어하도록 조정된다.
- [0064] 예를 들어, pH 의존성 셀 조성물 중 젤라틴 대 펙틴 w:w 비는 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 또는 약 9:1 중 임의의 것 내지 약 10:1, 약 11:1, 약 12:1, 약 13:1, 약 14:1, 약 15:1, 약 16:1, 약 17:1, 약 18:1, 약 19:1, 또는 약 20:1 중 임의의 것의 범위, 또는 그 중 임의의 하위범위 또는 단일 값일 수 있다. 특정 실시양태에서, 보다 낮은 젤라틴 대 펙틴 w:w 비는 산성 매질 (예를 들어, 임의로 펩신을 함유하는 0.1N HCl)에서 보다 안정한 (용해된다 하더라도 보다 느리게 용해되는) pH 의존성 셀 조성물을 제공하는 반면에, 보다 높은 젤라틴 대 펙틴 w:w 비는 산성 매질 (예를 들어, 임의로 펩신을 함유하는 0.1N HCl)에서 덜 안정한 (보다 빠르게 용해되는) pH 의존성 셀 조성물을 제공한다. 젤라틴 대 펙틴 w:w 비는 산성 매질 중 소프트겔 캡슐에 대한 특정한 용해 시간 (예를 들어, 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 45분, 약 60분, 약 90분, 또는 이들 지속기간 내의 임의의 하위범위 등)을 달성하도록 조정될 수 있다.
- [0065] pH 의존성 셀 조성물 중 젤라틴 대 가소제 w:w 비는 특정한 캡슐 경도 수준을 달성하도록 또한 조정될 수 있고 약 5:1 내지 약 1:5, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 3:1 내지 약 1:3, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 1:1의 범위, 또는 그 중 임의의 단일 비 값 또는 하위범위일 수 있다.
- [0066] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 pH 의존성 셀 조성물은 약 5 N, 약 6 N, 약 7 N, 약 8 N, 약 9 N, 또는 약 10 N 중 임의의 것 내지 약 11 N, 약 12 N, 약 13 N, 약 14 N, 또는 약 15 N 중 임의의 것 범위의 경도를 가질 수 있다. 캡슐 경도는 경도 시험기를 사용하여 결정된다. 캡슐 2.0 mm 변형을 일으키는 데 필요한 뉴턴 단위

의 힘을 캡슐 경도로서 정의한다.

[0067] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 pH 의존성 셀 조성물은 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10% 중 임의의 것 내지 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 또는 약 15% 중 임의의 것 범위의 셀 수분을 가질 수 있다. 셀 수분은 건조 감량 방법에 의해 결정된다. 1 내지 2 그램의 pH 의존성 캡슐 셀 조성물 샘플을 105°C 오븐에 17시간 동안 두었다. 샘플의 초기 중량을 기록한다. 샘플을 105°C에서 17시간 동안 오븐에서 건조시킨 후, 샘플의 최종 중량을 기록한다. 하기 방정식에 따라 계산된 중량 손실의 백분율을 셀 수분으로서 정의한다:

$$\% \text{손실된 중량} = \frac{(\text{초기 중량}) - (\text{최종 중량})}{(\text{초기 중량})} \cdot 100\%$$

[0068] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 pH 의존성 셀 조성물은 약 25%, 약 28%, 약 30%, 약 32%, 약 34%, 또는 약 35% 중 임의의 것 내지 약 38%, 약 40%, 약 42%, 약 45%, 또는 약 50% 중 임의의 것 범위의 평균 상대 습도를 가질 수 있다. 평균 상대 습도 (%)를 캡슐이 일정한 총 중량을 유지하는 습도 조건으로서 정의한다. 이는 포화 염 용액을 사용하여 일정한 습도에서 유지되는 환경 챔버를 사용하여 결정된다.

[0070] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 pH 의존성 셀 조성물은 약 50 kg, 약 60 kg, 약 70 kg, 약 80 kg, 또는 약 90 kg 중 임의의 것 내지 약 100 kg, 약 110 kg, 약 120 kg, 약 130 kg, 약 140 kg, 또는 약 150 kg 중 임의의 것 범위의 파열 강도를 가질 수 있다. 파열 강도는 텍스처 분석기를 사용하여 결정한다. 텍스처 분석기는 캡슐이 파열될 때까지 캡슐을 압축하였다. 캡슐 파열을 일으키는 데 필요한 킬로그램 단위의 힘을 파열 강도로서 정의한다.

[0071] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 및 pH 의존성 소프트겔 캡슐에는 통상적인 pH 의존성 중합체가 없거나 또는 실질적으로 없을 수 있고/있거나 소프트겔 셀 위에 pH 의존성 오버코트가 없을 수 있다.

[0072] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 및 pH 의존성 소프트겔 캡슐은 2가 양이온 염, 예컨대 Ca^{++} (예를 들어, CaCl_2) 또는 Mg^{++} (예를 들어, MgCl_2)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 및 pH 의존성 소프트겔 캡슐에는 2가 양이온 염, 예컨대 Ca^{++} (예를 들어, CaCl_2) 또는 Mg^{++} (예를 들어, MgCl_2)가 없거나 또는 실질적으로 없을 수 있다. 추가 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 다른 성분에 존재할 수 있는 2가 양이온 염의 양 이외의 2가 양이온 염, 예컨대 Ca^{++} (예를 들어, CaCl_2) 또는 Mg^{++} (예를 들어, MgCl_2)의 첨가 단계를 포함하지 않을 수 있다.

[0073] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 임의로 추가의 작용제, 예컨대 안정화제 또는 결합제 (예를 들어, 젤란 검), 착색제, 향미제, 감미제, 충전제, 향산화제, 희석제, pH 조절제 또는 다른 제약상 허용되는 부형제 또는 첨가제, 예컨대 합성 염료 및 무기 산화물을 포함할 수 있다.

[0074] 예시적인 적합한 착색제는 예를 들어 백색, 흑색, 황색, 청색, 녹색, 분홍색, 적색, 오렌지색, 보라색, 인디고 및 갈색과 같은 색상을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 구체적 실시양태에서, 투여 형태의 색은 그 안에 함유된 내용물 (예를 들어, 1종 이상의 활성 성분)을 나타낼 수 있다.

[0075] 예시적인 적합한 향미제는 원료, 예를 들어 동물 또는 식물 물질의 일부를 종종 에탄올 또는 물과 같은 용매를 사용하여 추출함으로써 수득된 "향미 추출물"; 꽃, 과일, 뿌리 등으로부터, 또는 전체 식물로부터 에센셜 오일을 추출함으로써 수득된 천연 에센스를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0076] 투여 형태일 수 있는 추가의 예시적인 향미제는 구강 청정 화합물, 예컨대 멘톨, 스피아민트 및 시나몬, 커피 원두, 다른 향미제 또는 향료, 예컨대 과일 향미제 (예를 들어, 체리, 오렌지, 포도 등), 특히 구강 위생에 사용되는 것들, 뿐만 아니라 치과 및 구강 세정에 사용되는 활성제, 예컨대 4급 암모늄 베이스를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 향미제의 효과는 타르타르산, 시트르산, 바닐린 등과 같은 향미 충전제를 사용하여 강화될 수 있다.

[0077] 예시적인 감미제는 1종 이상의 인공 감미제, 1종 이상의 천연 감미제 또는 그의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 인공 감미제는, 예를 들어 아세술팜 및 그의 다양한 염, 예컨대 칼륨 염 (수네트(Sunett)®로서 입수가가능함), 알리탐, 아스파르탐 (뉴트라스위트(NutraSweet)® 및 이퀄(Equal)®로서 입수가가능함), 아스파르탐-아세술팜의 염 (트윈스위트(Twinspace)®로서 입수가가능함), 네오헤스페리딘 디히드로칼콘, 나린진 디히드로칼콘, 디히드로칼콘 화합물, 네오탐, 소듐 시클라메이트, 사카린 및 그의 다양한 염, 예컨대 나트륨 염

(스위트엔 로우(Sweet 'N Low)®로서 입수가가능함), 스테비아, 수크로스의 클로로 유도체, 예컨대 수크랄로스 (칼탐(Kaltame)® 및 스플렌다(Splenda)®로서 입수가가능함), 및 모그로시드를 포함한다. 천연 감미제는, 예를 들어 글루코스, 텍스트로스, 전화당, 프룩토스, 수크로스, 글리시리진; 모노암모늄 글리시리지네이트 (상표명 마그나스위트(MagnaSweet)® 하에 판매됨); 스테비아 레바우디아나(Stevia rebaudiana) (스테비오시드(Stevioside)), 천연 집중 감미제, 예컨대 로 한 쿠오(Lo Han Kuo), 폴리올, 예컨대 소르비톨, 만니톨, 크실리톨, 에리트리톨 등을 포함한다.

- [0078] 일부 실시양태에서, pH 의존성 셸 조성물 및/또는 pH 의존성 소프트겔 캡슐은 산성 매질 (예를 들어, 임의로 펩신을 함유하는 pH 1.2 (0.1N HCl)), 이어서 결장 환경 및/또는 장액을 자극하기 위한 완충 매질 (예를 들어, 임의로 판크레아틴, 예컨대 약 1% 판크레아틴을 함유하는 pH 6.8 포스페이트 완충제)에서 50 rpm의 속도로 패들을 사용하는 USP 장치 II에서 수행된 봉해/용해 시험에서 시험될 수 있다. 이러한 실시양태에 따른 pH 의존성 소프트겔 캡슐은 산성 매질에서 적어도 약 10분, 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 4시간, 또는 적어도 약 5시간 동안 무손상으로 유지될 수 있고, 장액 및/또는 결장 환경 및/또는 모의 장액 (예컨대, 완충 매질) 적어도 약 10분 후, 적어도 약 15분 후, 적어도 약 20분 후, 적어도 약 25분 후, 적어도 약 30분 후, 적어도 약 35분 후, 적어도 약 40분 후, 또는 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분 또는 약 30분 중 임의의 것 내지 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 75분, 또는 약 90분 중 임의의 것, 또는 그 중 임의의 단일 값 또는 하위범위 내에서 봉해될 수 있다.
- [0079] 2상 용해/봉해 시험의 완충 매질은 pH 6.8을 갖지만, 약 3.5이상의 pH를 갖는 완충 매질 (임의로 판크레아틴을 함유함)에서도 유사한 용해/봉해 프로파일을 달성할 수 있다는 점에 주목해야 한다. (산성 매질에서) 펩신 및 (완충 매질에서) 판크레아틴의 존재는 약전 방법에 의해 필요하지 않지만 생체내 조건을 더 잘 모방하는 보다 공격적인 환경을 시뮬레이션하기 위해 본원에서 특정 경우에 사용된다는 점에 또한 주목해야 한다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 2상 봉해/용해 시험은 총 (산성 매질 및 완충 매질 둘 다 포함) 약 420분, 약 360분, 약 300분, 약 240분, 약 210분, 약 180분, 약 150분, 약 120분, 약 105분, 약 90분, 약 75분, 약 60분, 약 45분, 약 30분, 약 15분, 약 10분, 또는 약 5분 동안 수행될 수 있다.
- [0081] 충전 물질의 캡슐화는 임의의 통상적인 방식으로 달성될 수 있다. 예로서, 회전식 다이 캡슐화를 사용할 수 있다.
- [0082] 한 실시양태에 따르면, pH 의존성 소프트겔 캡슐은 (a) 충전 물질을 제조하고, 상기 충전 물질이 적어도 1종의 제약 활성 성분을 포함하는 것인 단계; 및 (b) 단계 (a)의 충전 물질을 pH 의존성 셸 조성물에 캡슐화하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다. 단계 (b)에 따른 캡슐화 방법은, 예를 들어 젤라틴, 텍스트로스, 펙틴 및 임의로 가소제를 혼합하는 것에 의해 pH 의존성 셸 조성물을 제조하는 하위-단계를 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 여기서 pH 의존성 셸 조성물에는 추가의 pH 의존성 중합체 (예컨대, 통상적인 pH 의존성 합성 중합체)가 없다.
- [0083] pH 의존성 셸 조성물의 리본 두께 (예를 들어, 회전식 다이 캡슐화 동안 사용된 바와 같음)는 또한 최종 pH 의존성 소프트겔 캡슐의 pH 의존성 용해 프로파일을 제어하도록 조정될 수 있다. pH 의존성 셸 조성물의 리본 두께는 비제한적으로 약 0.02 인치, 약 0.022 인치, 약 0.024 인치, 약 0.026 인치, 약 0.028 인치, 또는 약 0.030 인치 중 임의의 것 내지 약 0.032 인치, 약 0.034 인치, 약 0.036 인치, 약 0.038 인치, 약 0.04 인치, 약 0.042 인치, 약 0.044 인치, 또는 약 0.050 인치 중 임의의 것의 범위, 또는 그 중 임의의 하위범위 또는 단일 값일 수 있다.
- [0084] 특정 실시양태에서, pH 의존성 소프트겔 캡슐 (예를 들어, 캡슐화 후)은 건조되고 임의로 경화될 수 있다. 소프트겔 캡슐의 경화는 약 25°C 내지 약 75°C, 약 25°C 내지 약 70°C, 또는 약 30°C 내지 약 60°C, 또는 약 35°C 내지 50°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 경화 온도는 소프트겔 캡슐의 지연 방출 특성을 증진시킬 만큼 충분히 높아야 하지만 소프트겔 캡슐을 용융시킬 정도로 높진 않아야 한다.
- [0085] 경화 기간은 약 12시간 내지 약 168시간, 약 18시간 내지 약 120시간, 약 24시간 내지 약 72시간, 약 24시간, 약 48시간, 약 72시간의 범위, 또는 그 중 임의의 하위범위 또는 단일 값일 수 있다. 한 실시양태에서, 소프트겔 캡슐의 경화는 약 40°C의 온도에서 약 24시간 동안 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 소프트겔 캡슐의 경화는 약 40°C의 온도에서 약 48시간 동안 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 소프트겔 캡슐의 경화는 약 40°C의 온도에서 약 72시간 동안 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 경화는 공기 중에서 (질소 또는 산소의 함량 또는 습도에 대한 임의의 특정 제어 없이) 일어날 수 있다. 특정 실시양태에서, 경화는 불활성 조건 하에 (예

를 들어, 질소 중에서) 일어날 수 있다.

- [0086] 한 실시양태에서, pH 의존성 소프트겔 캡슐의 제조 방법은 a) 본원에 기재된 임의의 충전 물질을 제조하는 단계; b) 단계 a)로부터의 충전 물질을 본원에 기재된 임의의 pH 의존성 겔 조성물에 (예를 들어, 회전 다이 캡슐화를 통해) 캡슐화하는 단계; c) 캡슐화된 pH 의존성 소프트겔 캡슐을 (예를 들어, 텀블 건조 또는 텀블링 없이 바스켓에서의 규칙적 건조에 의해) 건조시키는 단계; 및 임의로 d) pH 의존성 소프트겔 캡슐을 본원에 기재된 임의의 경화 조건에 따라 경화시키는 단계를 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어진다.
- [0087] 특정 실시양태에서, 건조는 약 10°C 내지 약 50°C, 약 15°C 내지 약 40°C, 또는 약 20°C 내지 약 35°C에서 약 5% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 15% 내지 약 25%의 상대 습도에서 수행된다.
- [0088] 특정 실시양태에서, 건조 및 경화에 대한 언급은 여기서 구별되어야 한다. 본원에 기재된 지연 방출 소프트겔 캡슐을 건조시키는 목적은 캡슐화 직후 지연 방출 소프트겔 캡슐로부터 과량의 물을 제거하는 것이다. 따라서, 캡슐은 물리적으로 안정할 것이다. 본원에 기재된 지연 방출 소프트겔 캡슐을 경화시키는 목적은 지연 방출 소프트겔 캡슐의 지연 방출 특성을 증진시키는 것이다. 따라서, 건조 단계의 존재는 경화 단계와 동일하지 않고, 유사하게 경화 단계의 존재는 건조 단계와 동일하지 않다.
- [0089] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 pH 의존성 겔 조성물을 갖는 지연 방출 소프트겔 캡슐은 화학적으로 및 물리적으로 안정하다.
- [0090] 예를 들어, 그의 화학적 안정성은 충전 물질 중 활성제의 함량 (예를 들어, 충전 물질이 어유를 포함하는 경우 어유 구성성분의 함량)에 의해 입증될 수 있다. 특정 실시양태에서, 충전 물질 구성성분의 함량은 저장 전의 원료와 비교하여 12개월 이하, 6개월 이하, 3개월 이하, 또는 1개월 이하 동안 (임의의 이들 지속기간 동안 주위 조건에서 또는 40°C 및 75% 상대 습도의 스트레스 조건에서) 저장 후 실질적으로 유사하다 (또는 사양 내에 있다).
- [0091] 특정 실시양태에서, 지연 방출 소프트겔 캡슐의 물리적 안정성은 산성 매질 및 완충 매질에서의 캡슐의 용해 프로파일에 의해 입증될 수 있다. 예를 들어, 산성 매질에서의 및 완충 매질에서의 캡슐의 용해 프로파일은 저장 전의 캡슐의 용해 프로파일과 비교하여 12개월 이하, 6개월 이하, 3개월 이하, 또는 1개월 이하 동안 (임의의 이들 지속기간 동안 주위 조건에서 또는 40°C 및 75% 상대 습도의 스트레스 조건에서) 저장 후 실질적으로 유사하다 (또는 사양 내에 있다).
- [0092] 용어 "실질적으로 유사한"은 상응하는 비교 값의 약 30% 이내, 약 25% 이내, 약 20% 이내, 약 15% 이내, 약 10% 이내, 약 5% 이내, 또는 약 1% 이내인 특정 값을 나타낼 수 있다. 백분율은 비교 값의 액면가를 기준으로 계산된다. 예를 들어, 27분 내지 33분의 용해 시간 범위는 30분의 비교 용해 시간의 10% 이내인 것으로 간주될 수 있다.
- [0093] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 임의의 지연 방출 소프트겔 캡슐을 안정화하는 방법에 관한 것일 수 있다. 방법은 본원에 기재된 임의의 충전 물질 (적어도 1종의 활성제 포함)을 본원에 기재된 임의의 pH 의존성 겔 조성물에 캡슐화함으로써 본원에 기재된 임의의 충전 물질을 (예를 들어, 산화 또는 화학적 분해의 또 다른 잠재적 공급원으로부터) 보호하는 것을 포함할 수 있다.
- [0094] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 pH 의존성 겔 조성물은 산성 환경 (예를 들어, 위 환경 또는 모의 위 환경, 예컨대 모의 위액, 임의로 펩신을 함유하는 0.1N HCl)에서 적어도 약 10분, 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 4시간, 또는 적어도 약 5시간 동안 충전 물질의 조기 방출이 거의 또는 전혀 없는 강건한 지연 방출 소프트겔 캡슐을 생성한다. 예를 들어, 본원에 기재된 지연 방출 소프트겔 캡슐은 약 150분 이하, 약 120분 이하, 약 105분 이하, 약 90분 이하, 약 75분 이하, 약 60분 이하, 약 45분 이하, 약 30분 이하, 약 15분 이하, 약 10분 이하, 또는 약 5분 이하 동안 산성 환경에 노출된 후 산성 환경에서 충전 물질의 총 중량을 기준으로 약 10 wt% 이하, 약 9 wt% 이하, 약 8 wt% 이하, 약 7 wt% 이하, 약 6 wt% 이하, 약 5 wt% 이하, 약 4 wt% 이하, 약 3 wt% 이하, 약 1 wt% 이하, 또는 0 wt%의 충전 물질을 방출할 수 있다.
- [0095] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 지연 방출 소프트겔 캡슐 (즉, pH 의존성 겔 조성물로 캡슐화된 것)의 경화는 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 또는 약 5시간, 또는 이들 지속기간 내의 임의의 하위범위 후 산성 환경에서 임의의 양의 조기 방출을 나타내는 캡슐의 수를 감소시키거나 또는 제거할 수 있다. 예를 들어, 산성 환경에서 (약 5시간 이하, 약 4시간 이하, 약 3시간 이하, 약 150분 이하, 약

120분 이하, 약 105분 이하, 약 90분 이하, 약 75분 이하, 약 60분 이하, 약 45분 이하, 약 30분 이하, 약 15분 이하, 약 10분 이하, 또는 약 5분 이하 동안 산성 환경에 노출된 후) 조기 방출을 나타내는 캡슐의 수는 배치 중 캡슐의 총 수의 약 30% 이하, 약 25% 이하, 약 20% 이하, 약 15% 이하, 약 10% 이하, 약 5% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하, 또는 0%일 수 있다.

[0096] 비교하면, 경화 없이, 산성 환경에서 (약 5시간 이하, 약 4시간 이하, 약 3시간 이하, 약 150분 이하, 약 120분 이하, 약 105분 이하, 약 90분 이하, 약 75분 이하, 약 60분 이하, 약 45분 이하, 약 30분 이하, 약 15분 이하, 약 10분 이하, 또는 약 5분 이하 동안 산성 환경에 노출된 후) 조기 방출을 나타내는 캡슐 (동일한 조성을 가짐)의 수는 배치 중 캡슐의 총 수의 약 2% 초과, 약 5% 초과, 약 10% 초과, 약 15% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 또는 약 90% 초과일 수 있다.

[0097] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 경화 지연 방출 소프트겔 캡슐 (즉, pH 의존성 셀 조성물로 캡슐화된 것)은 산성 환경에서 (예를 들어, 약 5시간 이하, 약 4시간 이하, 약 3시간 이하, 약 150분 이하, 약 120분 이하, 약 105분 이하, 약 90분 이하, 약 75분 이하, 약 60분 이하, 약 45분 이하, 약 30분 이하, 약 15분 이하, 약 10분 이하, 또는 약 5분 이하 동안 산성 환경에 노출된 후) 일부 조기 방출을 나타내는 캡슐로부터 방출된 충전 물질의 양을 감소시키거나 또는 제거할 수 있다.

[0098] 예를 들어, 산성 환경에서 (예를 들어, 약 5시간 이하, 약 4시간 이하, 약 3시간 이하, 약 150분 이하, 약 120분 이하, 약 105분 이하, 약 90분 이하, 약 75분 이하, 약 60분 이하, 약 45분 이하, 약 30분 이하, 약 15분 이하, 약 10분 이하, 또는 약 5분 이하 동안 산성 환경에 노출된 후) 일부 조기 방출을 나타내는 경화된 캡슐로부터 방출된 충전 물질의 양은 캡슐 내 충전 물질의 총 중량의 약 5 wt% 이하, 약 4 wt% 이하, 약 3 wt% 이하, 약 2 wt% 이하, 약 1 wt% 이하, 또는 0%일 수 있다.

[0099] 비교하면, 경화 없이, 산성 환경에서 (예를 들어, 약 5시간 이하, 약 4시간 이하, 약 3시간 이하, 약 150분 이하, 약 120분 이하, 약 105분 이하, 약 90분 이하, 약 75분 이하, 약 60분 이하, 약 45분 이하, 약 30분 이하, 약 15분 이하, 약 10분 이하, 또는 약 5분 이하 동안 산성 환경에 노출된 후) 조기 방출을 나타내는 캡슐 (동일한 조성을 가짐)로부터 방출된 충전 물질의 양은 캡슐 내 충전 물질의 총 중량의 약 1 wt% 초과, 약 2 wt% 초과, 약 3 wt% 초과, 약 4 wt% 초과, 약 5 wt% 초과, 약 6 wt% 초과, 약 7 wt% 초과, 약 8 wt% 초과, 약 9 wt% 초과, 약 10 wt% 초과, 약 15 wt% 초과, 또는 약 20 wt% 초과일 수 있다.

[0100] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 pH 의존성 셀 조성물은 산성 환경 (예를 들어, 위 환경 또는 모의 위 환경, 예컨대 모의 위액, 임의로 펩신을 함유하는 0.1N HCl)에서 적어도 약 10분, 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 4시간, 또는 적어도 약 5시간 동안 무손상으로 유지되지만, 결장 환경 (또는 그의 모의 환경, 예컨대 임의로 판크레아틴을 함유하는 pH 6.8 완충 매질)에서 적어도 약 10분 후, 적어도 약 15분 후, 적어도 약 20분 후, 적어도 약 25분 후, 적어도 약 30분 후, 적어도 약 35분 후, 적어도 약 40분 후, 또는 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분 또는 약 30분 중 임의의 것 내지 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 75분, 또는 약 90분 중 임의의 것, 또는 그 중 임의의 단일 값 또는 하위범위에 이러한 결장 또는 모의 결장 환경에서 충전 물질의 총 중량을 기준으로 충전 물질의 적어도 약 50 wt%, 적어도 약 60 wt%, 적어도 약 70 wt%, 적어도 약 80 wt%, 적어도 약 90 wt%, 적어도 약 95 wt%, 적어도 약 96 wt%, 적어도 약 97 wt%, 적어도 약 98 wt% 또는 적어도 약 98 wt%를 방출하는 강건한 지연 방출 소프트겔 캡슐을 생성한다.

[0101] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 (a) 젤라틴, (b) 텍스트로스, (c) pH 의존성 중합체 (예를 들어, 펙틴, 예컨대 저 메톡실 펙틴), (d) 가소제 (예를 들어, 글리세린, 소르비톨, 및 그의 조합), 및 임의로 (e) 안정화제 및/또는 결합제 (예를 들어, 젤란 검)를 포함한다. 이들 성분의 양 및 wt:wt 비는 상기 본원에 기재된 임의의 값 또는 범위에 따를 수 있다.

[0102] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 (a) 젤라틴, (b) 텍스트로스, (c) pH 의존성 중합체 (예를 들어, 펙틴, 예컨대 저 메톡시 펙틴), (d) 가소제 (예를 들어, 글리세린, 소르비톨, 젤란 검, 및 그의 조합), 및 임의로 (e) 안정화제 및/또는 결합제 (예를 들어, 젤란 검)로 본질적으로 이루어진다. 이들 성분의 양 및 wt:wt 비는 상기 본원에 기재된 임의의 값 또는 범위에 따를 수 있다.

[0103] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 (a) 젤라틴, (b) 텍스트로스, (c) pH 의존성 중합체 (예를 들어, 펙틴, 예컨대 저 메톡실 펙틴), (d) 가소제 (예를 들어, 글리세린, 소르비톨, 젤란 검, 및 그의 조합), 및 임의로 (e) 안정화제 및/또는 결합제 (예를 들어, 젤란 검)로 이루어진다. 이들 성분의 양 및 wt:wt 비는 상기 본

원에 기재된 임의의 값 또는 범위에 따를 수 있다.

[0104] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 (a) 약 30 wt% 내지 약 85 wt%, 약 30 wt% 내지 약 75 wt%, 약 30 wt% 내지 약 65 wt%, 약 30 wt% 내지 약 55 wt%, 약 30 wt% 내지 약 40 wt%, 약 40 wt% 내지 약 80 wt%, 약 45 wt% 내지 약 65 wt%, 약 45 wt% 내지 약 75 wt%, 또는 약 50 wt% 내지 약 70 wt% 젤라틴, (b) 약 0.01 wt% 내지 약 4 wt%, 또는 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%, 또는 약 0.01 wt% 내지 약 0.1 wt%, 또는 약 0.05 wt% 내지 약 0.5 wt%, 또는 약 0.1 wt% 내지 약 0.2 wt%, 또는 약 0.15 wt% 내지 약 0.25 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 0.4 wt% 텍스트로스, (c) 약 2 wt% 내지 약 20 wt%, 약 3 wt% 내지 약 15 wt%, 약 7 wt% 내지 약 15 wt%, 약 3 wt% 내지 약 5.5 wt%, 또는 약 7 wt% 내지 약 12 wt%의 pH 의존성 중합체 (예를 들어, 펙틴, 예컨대 저 메톡시 펙틴), (d) 약 15 wt% 내지 약 45 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 약 20 wt% 내지 약 35 wt%, 또는 약 25 wt% 내지 약 30 wt%의 가소제, 및 임의로 (e) 약 0.05 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%의 안정화제 및/또는 결합제 (예를 들어, 겔란 검)를 포함한다. 모든 wt%는 건조 pH 의존성 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0105] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 (a) 약 30 wt% 내지 약 85 wt%, 약 30 wt% 내지 약 75 wt%, 약 30 wt% 내지 약 65 wt%, 약 30 wt% 내지 약 55 wt%, 약 30 wt% 내지 약 40 wt%, 약 40 wt% 내지 약 80 wt%, 약 45 wt% 내지 약 65 wt%, 약 45 wt% 내지 약 75 wt%, 또는 약 50 wt% 내지 약 70 wt% 젤라틴, (b) 약 0.01 wt% 내지 약 4 wt%, 또는 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%, 또는 약 0.01 wt% 내지 약 0.1 wt%, 또는 약 0.05 wt% 내지 약 0.5 wt%, 또는 약 0.1 wt% 내지 약 0.2 wt%, 또는 약 0.15 wt% 내지 약 0.25 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 0.4 wt% 텍스트로스, (c) 약 2 wt% 내지 약 20 wt%, 약 3 wt% 내지 약 15 wt%, 약 7 wt% 내지 약 15 wt%, 또는 약 3 wt% 내지 약 5.5 wt%, 또는 약 7 wt% 내지 약 12 wt%의 pH 의존성 중합체 (예를 들어, 펙틴, 예컨대 저 메톡시 펙틴), (d) 약 15 wt% 내지 약 45 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 약 20 wt% 내지 약 35 wt%, 또는 약 25 wt% 내지 약 30 wt%의 가소제, 및 임의로 (e) 약 0.05 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%의 안정화제 및/또는 결합제 (예를 들어, 겔란 검)로 본질적으로 이루어진다. 모든 wt%는 건조 pH 의존성 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0106] 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 (a) 약 30 wt% 내지 약 85 wt%, 약 30 wt% 내지 약 75 wt%, 약 30 wt% 내지 약 65 wt%, 약 30 wt% 내지 약 55 wt%, 약 30 wt% 내지 약 40 wt%, 약 40 wt% 내지 약 80 wt%, 약 45 wt% 내지 약 65 wt%, 약 45 wt% 내지 약 75 wt%, 또는 약 50 wt% 내지 약 70 wt% 젤라틴, (b) 약 0.01 wt% 내지 약 4 wt%, 또는 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%, 또는 약 0.01 wt% 내지 약 0.1 wt%, 또는 약 0.05 wt% 내지 약 0.5 wt%, 또는 약 0.1 wt% 내지 약 0.2 wt% 텍스트로스, 또는 약 0.15 wt% 내지 약 0.25 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 0.4 wt% 텍스트로스 (c) 약 2 wt% 내지 약 20 wt%, 약 3 wt% 내지 약 15 wt%, 약 7 wt% 내지 약 15 wt%, 또는 약 3 wt% 내지 약 5.5 wt%, 또는 약 7 wt% 내지 약 12 wt%의 pH 의존성 중합체 (예를 들어, 펙틴, 예컨대 저 메톡시 펙틴), (d) 약 15 wt% 내지 약 45 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 약 20 wt% 내지 약 35 wt%, 또는 약 25 wt% 내지 약 30 wt%의 가소제, 및 임의로 (e) 약 0.05 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%의 안정화제 및/또는 결합제 (예를 들어, 겔란 검)로 이루어진다. 모든 wt%는 건조 pH 의존성 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0107] 실시예

[0108] 본 발명의 구체적 실시양태는 이제 하기 실시예를 참조하여 설명될 것이다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위해 개시된 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다.

[0109] 실시예 1 - 조성물의 제조에 대한 텍스트로스 농도의 영향

[0110] 다양한 농도의 텍스트로스를 갖는 PH 의존성 셀 조성물을 제조하여 조성물의 제조성에 대한 텍스트로스 농도의 영향을 연구하였다. pH 의존성 셀 조성물이 표 1에 제시되어 있다.

[0111] 표 1 - 건조 셀 조성물

성분	그룹 번호 1	그룹 번호 2	그룹 번호 3	그룹 번호 4	그룹 번호 5
	wt%	wt%	wt%	wt%	wt%
펙틴	8-12	7-11	7-12	8-13	6-9
젤라틴	45 - 65	38-58	38-58	38-58	38-58
글리세린	28 - 45	25-35	25-35	25-35	25-35
물	8 - 15	6-15	6-15	6-15	6-15
텍스트로스	0.02 - 0.10	0.01-0.06	0.10-0.20	0.10-0.30	없음
총	100	100	100	100	100

[0112]

[0113] pH 6.8에서의 과일 시간에 대한 pH 의존성 셀 조성물 중 다양한 양의 텍스트로스의 영향은 표 2에 있다.

[0114] 표 2

그룹 번호	텍스트로스 (wt%)	T = 0에서의 용해 결과		T=6개월에서의 용해 결과	
		산 단계 (0.1N HCl)	완충제 단계 (pH 6.8)	산 단계 (0.1N HCl)	완충제 단계 (pH 6.8)
1	0.01	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (8분에 과일됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	25분에 과일됨
2	0.05	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (4분에 과일됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	60분 동안 과일 없음
3	0.1	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (3분에 과일됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	60분 동안 과일 없음
4	0.15	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (11분에 과일됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	60분 동안 과일 없음
5	없음	탈락 (90분에 과일됨)	N/A	통과 (2시간 동안 무손상)	28분에 과일됨

[0115]

[0116] 텍스트로스는 환원당이며 젤라틴을 가교시킴으로써 젤라틴과 상호작용하는 것으로 여겨진다. 젤라틴이 가교된 경우, 그의 용해도는 감소된다. 텍스트로스는 산성 매질에서 펙틴 소프트겔 캡슐을 안정화시키는 (즉, 누출을 감소시키는) 것으로 나타났다. 텍스트로스는 또한 완충 매질에서 방출된 활성제 (비타민, 미네랄, 보충제 또는 제약 성분)의 양 뿐만 아니라 완충 매질 중 활성제의 용해 시간에 기여할 수 있다. 이는 하기 실시예 7의 표 2로부터의 샘플 3 및 4에 대해 예시된다.

[0117] 표 2는 일부 캡슐 (예를 들어, 그룹 2, 3 및 4)이 60분 동안 pH 6.8 포스페이트 완충제에서 과일되지 않았음을 나타내지만, 완충 매질 (생체내 조건을 보다 잘 모방하는 것으로 여겨짐)에 대한 판크레아틴의 첨가 시 셀 조성물은 하기 실시예 7에 나타난 바와 같이 45분 미만 내에 용해되었다.

[0118] 실시예 2 - 캡슐 방출 특성에 대한 경화의 영향

[0119] 캡슐의 방출 특성에 대한 경화의 영향을 연구하기 위해 pH 의존성 젤 조성물을 제조하였다. pH 의존성 젤 조성물이 표 3에 제시되어 있다.

[0120] 표 3 - 건조 캡슐 셀에서의 젤 덩어리 배합물 (wt%)

성분	로트 1	로트 2	로트 3
비-아미드화 펙틴	7.0 - 12.0	8.0 - 12.0	8.0 - 12.0
텍스트로스	0.02 - 0.10	0.10 - 1.0	0.10 - 1.0
글리세린	28 - 45	28 - 45	28 - 45
젤라틴	45 - 65	45 - 65	45 - 65
물	8 - 15	8 - 15	8 - 15
총	100	100	100
추가 특성			
비-아미드화 펙틴 중량 대 젤라틴 중량 비	1:7	1:7.5	1:7.5
글리세린 중량 대 젤라틴 중량 비	1:2	1:2	1:2
젤 덩어리 점도 (cPs)	115,000	121,000	121,000
% 경화 전 조기 방출을 갖는 캡슐	67%	42%	50%

[0121]

[0122] 기존의 상업용 제품은 다수의 캡슐에서의 조기 방출, 조기 방출되는 충전 물질의 증가된 양, 및 일부 경우에는 산성 매질에서 10분 지속기간 이내에 방출되는 거의 100 wt%의 충전 물질을 나타낸다.

[0123] 코팅된 소프트젤 캡슐이 고려되었지만 이들은 (약 60분보다 길고, 일부 경우에는 120분만큼 긴) 연장된 지속기간 동안 완충 매질에서 용해되지 않았다. 완충 매질에서의 긴 용해는 코팅된 소프트젤 캡슐이 생체이용가능하지 않을 것임을 시사하는 것으로 여겨졌다. 이는 2 단계 제조 공정의 도전과제와 함께 별도의 코팅 없이 지연 방출 소프트젤 캡슐을 형성하는 pH 의존성 젤 조성물의 탐색을 촉진하였다.

[0124] 표 3에 제시된 pH 의존성 젤 조성물을 사용하여, 조기 방출의 발생 및 조기에 방출되는 충전 물질의 양을 (기존의 상업적 제품에 비해) 어느 정도까지 감소시킨 펙틴 소프트젤을 형성하였다.

[0125] 그러나, 경화 전 각각의 로트에서 소프트젤 캡슐의 상당한 비율은, 표 3에서 "% 경화 전 조기 방출을 갖는 캡슐"에 요약된 바와 같이, 여전히 산성 환경 (예를 들어, 0.1N HCl)에서 충전 물질의 일부 조기 방출을 계속 나타냈다. % 경화 전 조기 방출을 갖는 캡슐을 평가하기 위해 각각의 로트로부터 약 60 내지 약 72개의 캡슐을 시험하였다.

[0126] 특정 실시양태에서, 경화 전 약 10 wt%의 충전 물질이 조기 방출을 갖는 캡슐로부터 방출되었다. 특정 실시양태에서, 경화 전 10 wt% 초과인 충전 물질 또는 10 wt% 미만의 충전 물질이 조기 방출을 갖는 캡슐로부터 방출되었다.

[0127] 후속 실시예에서 보여질 바와 같이, 경화는 조기 방출의 발생, 조기 방출의 발생 시 방출되는 충전 물질의 양을 감소시켰고, 일부 경우에는 조기 방출을 완전히 제거하였다.

[0128] 펙틴 소프트젤 캡슐을 경화시켜 산성 환경 (예를 들어, 0.1N HCl)에서 그의 안정성을 증진시켰다. 펙틴 소프트젤을 카톤 (벌크용) 또는 고밀도 폴리에틸렌 (HDPE) 병에 포장하고, 40°C로 가열된 오븐에 넣었다. 습도 조절은 사용하지 않았다. 샘플에 걸친 유일한 변수는 경화 시간이었다. 로트 1, 2, 및 3의 경화 연구 결과는 하기 표 4에 요약되어 있다.

[0129] 표 4 - 경화 연구의 결과

샘플	경화 전	시험한 캡슐의 수	경화 후 용해		
	% 조기 방출을 갖는 캡슐		경화 시간	0.1N HCl 조기 방출을 갖는 캡슐 수 (총 캡슐로부터의 %)	pH 6.8 완충제 (파열 시간)
로트 1	67%	12	24시간	3 (25%)	8분
		36	48시간	없음	7분
로트 2	42%	60	48시간	1 (1.7%)	7분
		72	72시간	없음	9분
로트 3	50%	60	48시간	없음	7분
		60	72시간	없음	7분

[0130]

[0131] 코팅되지 않은 장용성 소프트겔에 적용가능한 2단계 장용성 용해 시험에 대한 USP 장용성 시험 방법에 따라 경화 후 용해를 평가하였다. 달리 명시되지 않는 한, 본 기재 전반에 걸쳐 모든 용해 시험에 대한 산성 매질, 완충 매질, 장치, 및 용해 시험 조건은 이 2단계 장용성 용해 시험에 따라 수행하였다.

[0132] 37°C에서 50 rpm의 패들 속도로 패들을 사용하는 USP 장치 II를 사용하였다. 산성 단계 매질은 0.1N HCl이었다. 완충제 단계 매질은 pH 6.8 포스페이트 완충제였다. 비타민 미네랄 보충제 및/또는 기능식품의 경우, 장용성 캡슐은 제1 단계를 통과하기 위해 산성 매질에서 적어도 60분 동안 무손상으로 유지되어야 하고, 제2 단계를 통과하기 위해 완충제 단계 매질에서 45분 이내에 파열되어야 한다. 제약 제품의 경우, 장용성 캡슐은 제1 단계를 통과하기 위해 산성 매질에서 적어도 120분 동안 무손상으로 유지되어야 하고, 제2 단계를 통과하기 위해 완충제 단계 매질에서 45분 이내에 파열되어야 한다.

[0133] 소프트겔 캡슐의 경화를 24시간, 48시간, 72시간, 120시간, 168시간, 및 288시간에 평가하였다. 그러나 본원에 서는 최대 72시간까지의 데이터만 제시되어 있다.

[0134] 표 5는 2시간의 마지막에 USP 장용성 시험 기준에 따라 산성 매질에서 경화 전 및 경화 후 로트 3의 펙틴 소프트겔 캡슐로부터 충전 물질의 조기 방출의 양을 나타낸다. 방출된 충전 물질의 최대량은 5%였다. 로트 3의 펙틴 소프트겔 캡슐은 충전 물질에 어유 (도코사헥사엔산 (DHA) 및 에이코사펜타엔산 (EPA)을 포함함)를 포함하였다.

[0135] 표 5 - 로트 3 - USP 장용성 시험 기준에 따라 산성 매질 (0.1N HCl)에서 조기 방출된 충전 물질의 양

용기 번호	2시간 후 0.1N HCl에서의 용해, 경화 전		2시간 후 0.1N HCl에서의 용해, 72시간 동안 경화 후	
	% EPA	% DHA	% EPA	% DHA
V1	5	4	0	0
V2	3	3	0	0
V3	3	3	0	0
V4	3	3	0	0
V5	1	1	0	0
V6	3	3	0	0

[0136]

[0137] 경화 데이터는 경화가 산성 매질에서 펙틴 캡슐로부터 충전 물질의 조기 방출을 유의하게 감소시키거나 또는 제거하여 강건한 장용성 특성을 갖는 캡슐 및 고품질 장용성 제품을 생성한다는 것을 나타냈다.

[0138] 표 5에서 시험된 모든 펙틴 소프트겔 캡슐은 pH 6.8 완충제에서 15분 이내에 용해되었다는 점에 주목한다.

[0139] 실시예 3 - 펩신을 함유하는 모의 위액 (SGF)에서의 장용성 용해 데이터

[0140] 표 6A에 요약된 겔 덩어리 배합을 갖는 경화된 펙틴 캡슐에 2단계 장용성 용해 연구를 위해 펩신 (인간의 생체 내 조건을 시뮬레이션하기 위함)을 포함하는 SGF (0.1N HCl)를 사용하여 장용성 파열 시험을 실시하였다.

[0141] 표 6A - 건조 캡슐 셀에서의 겔 덩어리 배합물 (wt%)

성분	로트 4	로트 5
비-아미드화 펙틴	7.0 - 11.0	8.0 - 13.0
텍스트로스	0.02 - 0.08	0.02 - 0.08
글리세린	18 - 42	18 - 42
젤라틴	45 - 65	45 - 65
물	8 - 15	8 - 15
총	100	100

[0142]

[0143] 표 6B - 펩신을 함유하거나 함유하지 않는 산성 매질에서 표 6A로부터의 펩신 소프트겔 캡슐의 용해

로트 번호	0.1N HCl	펩신 함유 0.1N HCl
로트 4	120분 동안 무손상	120분 동안 무손상
로트 5	120분 동안 무손상	120분 동안 무손상

[0144]

[0145] 펩신은 적절한 셀 조성, 예를 들어 젤라틴 대 펙틴 비가 사용되는 경우에 0.1N HCl 매질에서 펙틴 셀의 용해에 영향을 미치지 않았다. 표 6A 및 6B에 예시된 로트 4 및 5에서, 젤라틴 대 펙틴 w:w 비는 7:1이었다. 제한적인 것으로 해석되지 않으면서, 펙틴 소프트겔은 강건하고, 젤라틴-펙틴 네트워크는 효소를 포함하지 않는 약전 방법과 달리, 심지어 생체관련 매질을 나타내는 펩신의 존재 하에서도 0.1N HCl에서 120분 동안 무손상으로 유지되는 펙틴 소프트겔 캡슐에 의해 입증된 바와 같이 펩신의 영향을 견디기에 충분히 강한 것으로 여겨진다. 따라서, 펙틴 소프트겔 캡슐은 또한 생체내에서 충분히 강건할 것으로 여겨진다.

[0146] 실시예 4 - 젤라틴 대 펙틴 비의 변화에 의한 장용성 매질에서의 펙틴 캡슐 파열 시간의 조정

[0147] 다양한 젤라틴 대 펙틴 비를 갖는 펙틴 소프트겔 캡슐을 제조하였다. 다양한 로트의 조성이 하기 표 7B에 요약되어 있다. 펩신을 함유하는 SGF (0.1N HCl)에서의 펙틴 캡슐의 파열 시간은 하기 표 7A에 요약된 바와 같이 다양한 젤라틴 대 펙틴 비에 따라 다양하였다.

[0148] 표 7A

로트 번호	젤라틴-펙틴 비	펩신 함유 0.1N HCl
로트 6	18:1	12분에 파열됨
로트 7	12:1	36분에 파열됨
로트 8	8:1	120분 동안 무손상
로트 1	7:1	120분 동안 무손상

[0149]

[0150] 표 7B - 젤라틴-펙틴 비 연구를 위한 건조 셀 조성물에 기초한 겔 덩어리 배합 (wt%)

성분	로트 6	로트 7	로트 8	로트 1
펙틴	비-아미드화 펙틴 3.0 - 8.0	아미드화 펙틴 6.0 - 10.0	비-아미드화 펙틴 8.0 - 15.0	비-아미드화 펙틴 7.0 - 12.0
텍스트로스	0	0	0.02 - 0.10	0.02-0.10
글리세린	8 - 15	21 - 41	8 - 15	28 - 45
소르비톨	21 - 32	0	21 - 32	0
젤라틴	44 - 65	42 - 61	44 - 65	45 - 65
물	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 - 15
총	100.0	100.0	100.0	100.0

[0151]

[0152] 표 7A로부터의 모든 펙틴 소프트겔 캡슐은 pH 6.8 완충제에서 45분 이내에 파열되었다. 표 7A는 산성 매질에서 의 펙틴 소프트겔 캡슐의 파열 시간이 젤라틴 대 펙틴 비를 변경함으로써 조정될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0153] 실시예 5 - 펙틴 소프트겔 캡슐의 장용성 성능에 대한 소프트겔 리본 두께의 영향

[0154] 다양한 리본 두께를 갖는 펙틴 소프트겔 캡슐을 제조하였다. 다양한 리본 두께로 제조된 로트에 대한 건조 pH 의존성 셀 조성물의 조성이 하기 표 8A에 요약되어 있다. 약 72 내지 96시간 동안 경화한 후, SGF (0.1N HCl) 및 pH 6.8 완충제에서 다양한 리본 두께의 펙틴 캡슐의 용해를 평가하였다. 결과는 하기 표 8B에 요약되어 있다.

[0155] 표 8A - 리본 두께 연구를 위한 건조 셀 조성물에 기초한 겔 덩어리 배합 (wt%)

성분	로트 9	로트 10	로트 11	로트 12	로트 13	로트 14
펙틴	아미드화 펙틴 6.5 - 10.0	비-아미드화 펙틴 8.0 - 12.0	아미드화 펙틴 6.5 - 10.0	비- 아미드화 펙틴 7.0 - 11.0	비- 아미드화 펙틴 8.0 - 12.0	비-아미드화 펙틴 8.0 - 13.0
텍스트로스	없음	0.020 - 0.15	없음	0.02 - 0.06	0.020 - 0.15	0.02 - 0.10
글리세린	22 - 40	21 - 41	22 - 40	18 - 42	21 - 41	18 - 42
젤라틴	42 - 58	44 - 61	42 - 58	45 - 65	44 - 61	45 - 65
물	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 - 15
총	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0156]

[0157] 표 8B - 다양한 리본 두께를 갖는 경화된 소프트겔 펙틴 캡슐의 용해

로트 번호	리본 두께 (인치)	경화된 펙틴 소프트겔 캡슐의 용해	
		0.1N HCl (120분)	pH 6.8 완충제 (파열 시간, 분)
로트 9	0.028	무손상	7
로트 10	0.030	무손상	1
로트 11	0.032	무손상	8
로트 12	0.034	무손상	5
로트 13	0.036	무손상	3
로트 14	0.038	무손상	7

[0158]

[0159] 표 8B에 나타난 용해 결과는 0.028 인치 내지 0.038 인치 범위의 리본 두께를 갖는 펙틴 소프트겔 캡슐이 경화 후 강건한 것으로 나타났고, 제약 제품 및 VMS (비타민, 미네랄, 보충제) 제품에 대한 장용성 기준을 충족시키는 것으로 나타났다는 것을 보여준다. 이러한 두께 범위는 제한적인 것으로 해석되어서는 안된다. 특정 실시양태에서, 보다 두꺼운 리본 또는 보다 얇은 리본이 또한 이용될 수 있다.

[0160]

실시예 6 - 노화 시 pH 의존성 셀 조성물 점도

[0161]

펙틴 및 젤라틴은 서로 상호작용하여 도 1에 도시된 겔 덩어리 점도의 상당한 증가에 기여하는 네트워크를 형성

한다. 펙틴과 젤라틴 사이의 상호작용은 캡슐 쉘 조성물의 지연 방출 특성에 기여하는 것으로 여겨진다. 그러나, 도 1에서 나타낸 바와 같이, pH 의존성 쉘 조성물의 겔 덩어리의 점도는 시간 경과에 따라 감소한다. 점도 및 % 감소가 하기 표 9에 요약되어 있다.

[0162] 본 실시예 및 기재 전반에 걸쳐 점도는 레오미터 (하케 레오스트레스(HAAKE Rheostress) 6000, 써모 피셔(Thermo Fisher))를 사용하여 60°C에서 측정하였다. 주위 조건에서 시험을 수행하였다. 겔 덩어리 샘플을 레오미터의 플랫폼 상에 로딩하고, 이를 60°C에서 유지하였다. 고정된 전단 속도를 제공하기 위해 40 mm 디스크는 0.1 Hz의 진동수에서 진동하였다. 전단 스트레스 및 전단 속도를 측정하여 점도를 얻었다.

[0163] 표 9 - 노화된 pH 의존성 쉘 조성물의 점도

	노화 시간 (시간)	점도 (cPs)	% 0시간의 노화 시간으로부터의 점도 감소
비-아미드화 펙틴	0	140,000	N/A
	60°C에서 24시간	90,000	약 36%
	60°C에서 48시간	90,000	약 36%
	60°C에서 72시간	75,000	약 46%
	60°C에서 96시간	75,000	약 46%
아미드화 펙틴	0	105,000	N/A
	60°C에서 24시간	70,000	약 33%
	60°C에서 48시간	55,000	약 48%
	60°C에서 72시간	35,000	약 67%
	60°C에서 96시간	40,000	약 62%

[0164]

[0165] 표 9로부터 알 수 있는 바와 같이, 비-아미드화된 펙틴의 점도는 60°C에서 48시간의 노화, 60°C에서 72시간의 노화, 및 60°C에서 96시간의 노화 후에 아미드화된 펙틴의 점도와 비교하여 더 작은 백분율만큼 감소한다.

[0166] 점도의 감소는 펙틴 및 젤라틴의 분자 쇠 길이의 열 분해에 의해 야기되는 것으로 여겨진다. 이러한 점도 감소에도 불구하고, pH 의존성 쉘 조성물의 겔 덩어리는 조성물을 60°C에서 4일 동안 가열 하에 유지한 후에도 제조성 및 절삭성에 적합한 점도를 유지한다. 또한, 노화된 겔로 제조된 소프트겔 캡슐은 여전히 만족스러운 pH 의존성 지연 방출 특성을 갖는다.

[0167] 실시예 7 - 판크레아틴의 존재 하에 완충 매질에서의 용해 시간에 대한 텍스트로스 첨가의 영향

[0168] pH 의존성 쉘 조성물 중 다양한 텍스트로스 양을 갖는 펙틴 소프트겔 캡슐의 용해를 산성 매질 (0.1N HCl, pH=1.2) 및 완충 매질 (1% 판크레아틴을 함유하는 pH 6.8 포스페이트 완충제)에서 평가하였다. 이들 펙틴 소프트겔 캡슐의 용해를 상기 실시예 2에 기재된 2 단계 장용성 용해 시험에 따라 평가하였다. 결과는 하기 표 10에 요약되어 있다.

[0169] 표 10 - 완충 매질에서의 용해 시간에 대한 텍스트로스 첨가의 영향

그룹	텍스트로스 %		2-단계 용해 시험						
			V1	V2	V3	V4	V5	V6	Avg
F3 (40C/75%RH)	0.10%	산 단계 (pH=1.2)	무손상	무손상	무손상	N/A	N/A	N/A	무손상
		완충제 단계 (pH=6.8) 1% 판크레아틴 함유	25분	23분	29분	N/A	N/A	N/A	25.7분
F4 (40C/75%RH)	0.15%	산 단계 (pH=1.2)	N/A	N/A	N/A	무손상	무손상	무손상	무손상
		완충제 단계 (pH=6.8) 1% 판크레아틴 함유	N/A	N/A	N/A	43분	39분	35분	39.0분

[0170]

[0171]

상기 표 1 및 2 (실시예 1)로부터의 각각의 그룹 3 및 4로부터의 3개의 샘플을 평가하고, 평균을 요약하였다. 표 10에 나타낸 바와 같이, 그룹 3으로부터의 샘플 (pH 의존성 셀 조성물 중 0.1 wt% 텍스트로스)은 산성 매질 (0.1N HCl, pH 1.2) 에서 120분 동안 무손상으로 유지되었고, 완충 매질 (1% 판크레아틴을 함유하는 pH 6.8 포스페이트 완충제)에서 약 25.7분 (평균)에 파열되었다. 그룹 4로부터의 샘플 (pH 의존성 셀 조성물 중 0.15 wt% 텍스트로스)은 산성 매질 (0.1N HCl, pH 1.2)에서 120분 동안 무손상으로 유지되었고, 완충 매질 (1% 판크레아틴을 함유하는 pH 6.8 포스페이트 완충제)에서 약 39.0분 (평균)에 파열되었다.

[0172]

따라서, 표 10에 나타낸 바와 같이, pH 의존성 셀 조성물 중 텍스트로스의 양은 판크레아틴을 함유하는 완충 매질에서 목표 용해/붕해/파열 시간을 달성하도록 조정될 수 있다. 이는 활성제, 예컨대 비타민, 미네랄, 보충제 또는 제약 성분의 결장 전달을 표적화하는 데 유용하다.

[0173]

실시예 8 - 펙틴 소프트겔 캡슐의 화학적 안정성

[0174]

하기 표 11은 주위 조건 및 40°C 및 75% 상대 습도 (RH)에서 6개월 동안 저장 후, 본원에 기재된 실시양태에 따른 펙틴 pH 의존성 셀 조성물에 캡슐화된 어유의 화학적 안정성을 나타낸다. 허용되는 캡슐은 EPA TG ≥ 160 mg/g, DHA TG ≥ 100 mg/g, 퍼옥시드 ≤ 5 meq O₂/kg, p-아니시딘 ≤ 20, 0.1N HCl (pH 1.2)에서 120분 초과 용해 시간, 및 완충 매질 (pH 6.8 포스페이트 완충제)에서 45분 이하의 용해 시간을 가져야 한다. 이들 파라미터에 대한 값이, 대조군 (어유 원료), 주위 조건에서 6개월 동안 저장된 지연 방출 소프트겔 펙틴 캡슐, 및 40°C 및 75% RH에서 6개월 동안 저장된 지연 방출 펙틴 소프트겔 캡슐에 대해 표 11에 요약되어 있다.

[0175]

표 11 - 지연 방출 소프트겔 캡슐의 화학적 안정성

샘플 19PP-59로트 10	EPA TG (≥ 160 mg/g)	DHA TG (≥ 100 mg/g)	퍼옥시드 (≤ 5 meq O ₂ /kg)	p- 아니시딘 (≤ 20)	용해	
					0.1N HCl pH 1.2	pH6.8 포스페이트 완충제
어유 원료	172	124	0.9	11.0	N/A	N/A
T=6개월에서 주위	174	123	2.4	12.9	통과 (120분 동안 무손상)	15분
T=6개월에서 40°C/75%RH	174	123	2.5	14.8	통과 (120분 동안 무손상)	25분

[0176]

[0177] 가속 안정성 데이터 (표 11에 요약됨)는, 실시양태에 따른 pH 저항성 펙틴 셀 조성물이 원료와 비교하여 (주위 조건에서 뿐만 아니라 40℃ 및 75% RH의 스트레스 조건에서) 6개월 후 퍼옥시드 및 p-아니시딘 값 및 EPA 및 DHA 검정에서의 유의하지 않은/실질적인 유사성으로부터 명백한 바와 같이 충전 물질 (예를 들어, 어유 구성성분)을 산화로부터 보호하였음을 입증한다.

[0178] 실시예 9 - 발프로산 펙틴 소프트겔 캡슐

[0179] 하기 표 12A는 T=0에서, 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 3개월 (T=3개월) 동안 저장 후, 및 40℃ 및 75% RH에서 6개월 (T=6개월) 동안 저장 후, 본원에 기재된 실시양태에 따른 펙틴 pH 의존성 셀 조성물 (건조 셀 조성물의 겔 배합은 표 12B에 요약됨)에 캡슐화된 발프로산의 용해 프로파일의 안정성을 나타낸다. 표 12A에서 입증된 바와 같이, 40℃ 및 75% RH에서 3개월 동안 저장 후 및 40℃ 및 75% RH에서 6개월 동안 저장 후, pH 의존성 셀 조성물의 용해 프로파일은 T=0에서의 용해 프로파일과 실질적으로 유사하게 유지된다.

[0180] 표 12A - 펙틴 pH 의존성 셀 조성물에 캡슐화된 발프로산의 용해

로트 번호	충전 물질	T = 0		T = 3개월 40 °C/75% RH		T = 6개월 40 °C/75% RH	
		산 단계 (0.1N HCl, pH 1.2)	완충제 단계 (pH 6.8 포스페이트 완충제)	산 단계 (0.1N HCl, pH 1.2)	완충제 단계 (pH 6.8 포스페이트 완충제)	산 단계 (0.1N HCl, pH 1.2)	완충제 단계 (pH 6.8 포스페이트 완충제)
로트 15	발프로산	무손상 (120분)	통과 (9분)	무손상 (120분)	통과 (12분)	무손상 (120분)	통과 (11분)

[0181]

[0182] 표 12B - 건조 캡슐 셀에서의 겔 덩어리 배합물 (wt%)

성분	로트 15
아미드화 펙틴	6.5 - 8.0
텍스트로스	없음
글리세린	20 - 45
젤라틴	42 - 56
물	8 - 15
총	100

[0183]

[0184] 실시예 10 - 펙틴 소프트겔 캡슐의 물리적 속성

[0185] 본원에 기재된 pH 의존성 셀 조성물을 갖는 지연 방출 소프트겔 캡슐은 하기 표 13에 요약된 물리적 속성에 기초하여 입증된 바와 같이 강건하다.

[0186] 표 13 - 지연 방출 소프트겔 캡슐의 물리적 속성

파라미터	일반 사양
셀 수분 (%)	6 - 15
경도 (뉴턴)	7 - 14
평형 상대 습도 (%)	30 - 45
파열 강도 (kg)	60 - 120

[0187]

[0188] 셀 수분은 건조 감량 방법에 의해 결정되었다. 1 내지 2 그램의 pH 의존성 캡슐 셀 조성물 샘플을 105℃ 오븐에 17시간 동안 두었다. 샘플의 초기 중량을 기록하였다. 샘플을 105℃에서 17시간 동안 오븐에서 건조시킨 후, 샘플의 최종 중량을 기록하였다. 하기 방정식에 따라 계산된 중량 손실의 백분율을 셀 수분으로서 정의하였다:

$$\% \text{손실된 중량} = \frac{(\text{초기 중량}) - (\text{최종 중량})}{(\text{초기 중량})} \cdot 100\%$$

[0189]

[0190] 캡슐 경도는 경도 시험기를 사용하여 결정되었다. 캡슐 2.0 mm 변형을 일으키는 데 필요한 뉴턴 단위의 힘을 캡슐 경도로서 정의하였다.

[0191] 평형 상대 습도 (%)는 캡슐이 일정한 총 중량을 유지하는 습도 조건으로서 정의하였다. 포화 염 용액을 사용하여 일정한 습도로 유지되는 환경 챔버를 사용하여 결정하였다.

[0192] 과열 강도는 텍스처 분석기를 사용하여 결정하였다. 텍스처 분석기는 캡슐이 과열될 때까지 캡슐을 압축하였다. 캡슐 과열을 일으키는 데 필요한 킬로그램 단위의 힘을 과열 강도로서 정의하였다.

[0193] 실시예 11 - 펙틴 및 젤란 검 지연 방출 소프트젤 캡슐의 예시적인 조성물

[0194] 펙틴 및 젤란 검의 조합을 포함하는 지연 방출 소프트젤 캡슐을 제조하였다. 건조 셀 조성물에 기초한 배합물은 하기 표 14에 요약되어 있다.

[0195] 표 14 - 건조 캡슐 셀에서의 젤 덩어리 배합물 (wt%)

성분	로트 15
펙틴	7.0 - 10.5
텍스트로스	0.02 - 0.5
글리세린	15 - 25
젤라틴	35 - 50
소르비톨 용액	25 - 32
젤란 검	0.1 - 2.0
물	6 - 15
총	100

[0196]

[0197] 실시예 12 - 본원에 기재된 실시양태에 따른 젤 덩어리 조성물의 안정성 연구

[0198] 본원에 기재된 실시양태에 따른 젤 덩어리 조성물의 안정성을 평가하였다. 다양한 수준의 텍스트로스를 함유하는 3개의 젤 덩어리를 제조하였다. 젤 덩어리로부터, 1000 mg의 어유를 함유하는 소프트젤 캡슐을 제조하였다. 소프트젤 캡슐을 건조시키고, HDPE 병에 포장한 다음, 유도에 의해 밀봉하였다. 각각의 젤 덩어리의 배합 (건조 셀 질량 기준)이 표 15에 제시되어 있다. 표 15에 나타낸 바와 같이, 베이스 젤 배합은 동일하였고, 텍스트로스의 양을 0.05 wt%, 0.10 wt% 및 0.15 wt%로 변화시켰다.

[0199] 표 15 - 안정성에 대해 평가된 젤 덩어리 조성물

항목 설명	19MC-03	19MC-02	19MC-05
	wt%	wt%	wt%
젤라틴	59.4	59.4	59.4
글리세린	32.3	32.3	32.3
펙틴	8.3	8.3	8.3
텍스트로스	0.05	0.10	0.15
총	100.05	100.10	100.15

[0200]

[0201] HDPE 병에 포장된 소프트젤 캡슐의 3개의 배치 모두를 40°C/75% 상대 습도 안정성 챔버에 두었다. 샘플을 3 및 6개월 시점에 취하고 시험하였다. 안정성 시험 동안, 효소를 완충제 단계의 시작 전에 첨가하였다. 안정성 및 시험 결과는 표 16A-16D에 요약되어 있다. 결과는 텍스트로스를 약 0.05 wt% 내지 약 0.10 wt%의 양으로 함유하는 제제가 약 6개월의 가속 조건에서 안정성을 유지한다는 것을 나타낸다. 판크레아틴이 포함되었을 때, 0.15 wt%를 함유하는 제제가 6개월의 가속 조건에서 우수한 안정성을 나타냈다.

[0202] 표 16A - 0 및 1개월에서의 표 15에 기재된 소프트겔 캡슐 제제의 안정성

로트 번호	텍스트로스 wt%	T = 0		T = 1개월 40 °C/75% RH	
		산 단계 (0.1N HCl)	완충제 단계 (pH 6.8)	산 단계 (0.1N HCl)	완충제 단계 (pH 6.8)
19MC-03	0.05	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (4분에 파열됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (10분에 파열됨)
19MC-02	0.10	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (3분에 파열됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (4분에 파열됨)
19MC-05	0.15	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (11분에 파열됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (15분에 파열됨)

[0203]

[0204] 표 16B - 0 및 3개월에서의 표 15에 기재된 소프트겔 캡슐 제제의 안정성

로트 번호	텍스트로스 wt%	T = 0		T = 3개월 40 °C/75% RH	
		산 단계 (0.1N HCl)	완충제 단계 (pH 6.8)	산 단계 (0.1N HCl)	완충제 단계 (pH 6.8)
19MC-03	0.05	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (4분에 파열됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (24분에 파열됨)
19MC-02	0.10	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (3분에 파열됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (12분에 파열됨)
19MC-05	0.15	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (11분에 파열됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	탈락 (60분에 파열되지 않음)

[0205]

[0206] 표 16C - 0 및 6개월에서의 표 15에 기재된 소프트겔 캡슐 제제의 안정성

로트 번호	텍스트로스 wt%	T = 0		T = 6개월 40 °C/75% RH	
		산 단계 (0.1N HCl)	완충제 단계 (pH 6.8)	산 단계 (0.1N HCl)	완충제 단계 (pH 6.8)
19MC-03	0.05	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (4분에 파열됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	탈락 (60분에 파열되지 않음)
19MC-02	0.10	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (3분에 파열됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	탈락 (60분에 파열되지 않음)
19MC-05	0.15	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (11분에 파열됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	탈락 (60분에 파열되지 않음)

[0207]

[0208] 표 16D - 판크레아틴을 함유한 0 및 6개월에서의 표 15에 기재된 소프트겔 캡슐 제제의 안정성

로트 번호	텍스트로스 wt%	T = 0		T = 6개월 40 °C/75% RH		
		산 단계 (0.1N HCl)	완충제 단계 (pH 6.8)	산 단계 (0.1N HCl)	완충제 단계 (1% 판크레아틴 pH 6.8)	완충제 단계 (1% 판크레아틴 pH 8.5)
19MC-03	0.05	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (4분에 파열됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (26분에 파열됨)	N/A
19MC-02	0.10	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (3분에 파열됨)	N/A	N/A	N/A
19MC-05	0.15	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (11분에 파열됨)	통과 (2시간 동안 무손상)	통과 (39분에 파열됨)	통과 (22분에 파열됨)

[0209]

[0210] 표 17은 주위 조건에서 2년 동안 저장된 소프트겔 캡슐에 대한 안정성 결과를 요약한다.

[0211] 표 17 - 주위 조건에서 소프트겔 캡슐에 대한 안정성 결과

배치 번호	T = 24개월 주위 조건		
	산 단계 (0.1N HCl)	완충제 단계 (1% 판크레아틴 pH 6.8)	완충제 단계 (1% 판크레아틴 pH 8.5)
19MC-03	통과	통과	통과
	(2시간 동안 무손상)	(18분에 파열됨)	(11분에 파열됨)
19MC-05	통과	통과	통과
	(2시간 동안 무손상)	(23분에 파열됨)	(13분에 파열됨)

[0212]

[0213] 표 17에 나타난 바와 같이, 약 0.05 wt% 내지 약 0.1 wt%를 함유하는 제제가 실온 조건에서 2년 동안 우수한 안정성을 가졌다. 요약하면, 다양한 양의 텍스트로스의 첨가는 펙틴 소프트겔 캡슐의 장용성 특성의 강건성을 개선시켰으며, 이는 특정 약물 분자의 결장 전달을 달성할 가능성을 제공하였다.

[0214] 설명의 단순화를 위해, 본 개시내용의 방법의 실시양태를 일련의 행위로서 묘사하고 설명한다. 그러나, 본 개시내용에 따른 행위는 다양한 순서로 및/또는 동시에, 및 본원에 제시 및 기재되지 않은 다른 행위와 함께 발생할 수 있다. 또한, 개시된 대상에 따라 방법을 구현하기 위해 모든 예시된 행위가 요구되지는 않을 수 있다. 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 방법을 상태 다이어그램 또는 이벤트를 통해 일련의 상호 관련된 상태로서 대안적으로 나타낼 수 있음을 이해하고 인지할 것이다.

[0215] 상기 기재에서, 본 발명의 완전한 이해를 제공하기 위해 수많은 구체적 세부사항, 예컨대 구체적 물질, 치수, 공정 파라미터 등이 제시된다. 특정한 특색, 구조, 물질 또는 특성은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합할 수 있다. 단어 "예" 또는 "예시적인"은 예, 사례 또는 예시로서 작용하는 것을 의미하기 위해 본원에 사용된다. "예" 또는 "예시적인"으로서 본원에 기재된 임의의 측면 또는 설계는 반드시 다른 측면 또는 설계에 비해 바람직하거나 유리한 것으로 해석되어서는 안된다. 오히려, 단어 "예" 또는 "예시적인"의 사용은 개념을 구체적인 방식으로 제시하도록 의도된다. 본 출원에 사용된 용어 "또는"은 배타적인 "또는"보다는 포괄적인 "또는"을 의미하는 것으로 의도된다. 즉, 달리 명시되지 않거나 또는 문맥상 명확하지 않는 한, "X가 A 또는 B를 포함한다"는 자연 포괄 순열 중 임의의 것을 의미하는 것으로 의도된다. 즉, X가 A를 포함하거나; X

가 B를 포함하거나; 또는 X가 A 및 B를 모두 포함하는 경우에 "X가 A 또는 B를 포함한다"는 상기 경우 중 임의의 것 하에 충족된다. 본 명세서 전반에 걸쳐 "한 실시양태", "특정 실시양태", 또는 "하나의 실시양태"에 대한 언급은 실시양태와 관련하여 기재된 특정한 특색, 구조, 또는 특징이 적어도 하나의 실시양태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 곳에서의 어구 "한 실시양태", "특정 실시양태" 또는 "하나의 실시양태"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니다.

[0216] 본 발명은 그의 구체적인 예시적 실시양태를 참조하여 기재되었다. 따라서, 명세서 및 도면은 제한적인 의미보다는 예시적인 의미로 간주되어야 한다. 본원에 제시되고 기재된 것들 이외에 본 발명의 다양한 변형이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이고, 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

도면1

