(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0062063
(43) 공개일자 2018년06월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/215* (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01) *A61K 47/36* (2017.01)
A61K 47/44 (2017.01) *A61K 9/06* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 31/215 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0161931
(22) 출원일자 2016년11월30일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
(주) 메티메디제약
인천광역시 연수구 센트럴로 263 ,908호(송도동,아이비에스타워)
(72) 발명자
장종환
인천광역시 연수구 컨벤시아대로 274번길 55, 2014동 2804호 (송도동, 송도더샵마스터뷰)
정근영
서울특별시 서대문구 거북골로 120, 204동 705호 (남가좌동, DMC센트레빌아파트)
(74) 대리인
안소영

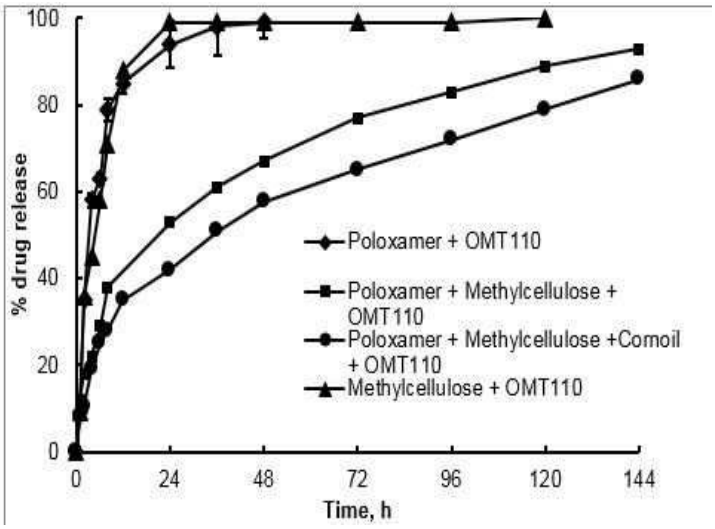
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **서방형 항암용 약학 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 약학적 유효성분으로 항암제를 포함하는 서방형 약학 조성물에 있어서, 폴리머, 다당류, 및 지질로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 물질을 포함하거나, 상기 항암제를 장용코팅 물질로 코팅하는 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명을 통하여 알 수 있는 바와 같이 본 발명의 서방형 제형은 본 발명의 항암제의 목적하고자 하는 서방성을 나타내었다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 33/06 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 47/36 (2013.01)
A61K 47/44 (2013.01)
A61K 9/006 (2013.01)
A61K 9/06 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

약학적 유효성분으로 항암제를 포함하는 서방형 약학 조성물에 있어서, 폴리머, 다당류, 및 지질로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항암제는 칼슘 락테이트인 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 폴리머는 폴록사머 계열, 폴리비닐피로리돈(Polyvinylpyrrolidone), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 또는 폴리글리코릭젖산(PLGA) 인 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 다당류는 셀룰로스 유도체, 펙틴, 히아루론산, 전분, 구아검, 키토산, 젤라틴, 콜라겐 및 알긴산으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 다당류인 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 지질은 모노 또는 트리지방산글리세린에스테르 및 이들의 폴리에틸렌글리콜복합체, 식물유의 폴리에틸렌글리콜에스테르 및 지방산프로필렌글리콜에스테르; 참기름, 콩기름, 피마자유, 옥수수유, 야자유, 낙화생유, 카카오유, 면실유, 해바라기종자유, 홍화유, 아몬드유, 올리브유 및 이들의 경화유; 올레인산, 리놀레닌산, 리놀레인산, 팔미틴산, 팔미톨레인산, 아라카돈산, 미리스틴산, 카프린산, 카프릴린산, 라우린산, 스테아린산, 올레인산 에틸, 올레인산 라우레이트, 이소프로필미리스테이트, 이소프로필팔미테이트, 옥틸도데실미리스테이트 및 세틸팔미테이트; 그리고 라우릴알코올, 올레일알코올, 세틸알코올 및 스테아릴알코올로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 성분인 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 조성물의 항암제: 폴리머의 중량비는 1:2에서 1:10 범위인 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조성물의 항암제: 다당류의 중량비는 1:0.5에서 1:10의 범위인 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 조성물의 항암제: 다당류: 폴리머의 중량비는 1:0.5:2에서 1:10:10의 범위인 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 조성물의 항암제: 다당류: 지질: 폴리머의 중량비는 1:0.5:1:2에서 1:10:100:10의 범위인 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항에 있어서, 상기 조성물은 주사제 또는 구강 점막 투여용인 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

청구항 11

약학적 유효성분으로 항암제를 포함하는 서방형 약학 조성물에 있어서, 상기 항암제를 프탈산히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMCP), 초산프탈산셀룰로오스(CAP), 초산프탈산폴리비닐(PVAP), 쉘락, 및 메타크릴산의 고분자 및 이의 에스텔류로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 물질로 코팅하는 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 항암제는 칼슘 락테이트인 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 서방형 항암용 약학 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 항암제의 iv, sc 제형에 대비하여 보다 개선된 항암 효능을 얻고자 하며 또한 투약 빈도를 감소시켜 환자의 치료 안전성을 높이고, 다른 항암제와 복합 투여시 항암약제 부작용을 억제시킬 수 있는 서방형 항암제 제형 및 위에서는 보호하고 대장에 다다르기 전에 소장에서 흡수시키기 위하여 장용 코팅제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 하이드로젤의 의학적 적용 이후, 수많은 하이드로젤들이 의학, 약학, 화장품 산업등 다방면에서 개발 및 연구되어 왔다. 하이드로젤은 대체적으로 생체적합성이 우수하지만, 약물전달에 제한되는 여러 문제점들을 갖고 있고, 그것을 해결하기 위해 다양한 노력을 경주하고 있다. 하이드로젤은 친수성 고분자의 네트워크로 이루어진 삼차원 구조체이며, 구성요소 중 90% 이상이 수분으로 이루어져 있다. 하이드로젤은 높은수분 함량, 다공성의 구조, 상대적으로 부드러운 물성, 그리고 생체 적합성 등 생체 조직과 유사한 특성들 때문에 바이오메디컬 분야에서 활발히 연구되고 있다. 하이드로젤은 어떠한 고분자를 주사슬로 정하느냐 또는 가교방식을 무엇으로 정하느냐에 따라 다양한 성질을 나타낼 수 있다. 폴리아크릴산(polyacrylic acid) 계열의 고분자나 폴리비닐알코올(polyvinyl alcohol) 등과 같은 합성화합물을 이용하면 생체 적합성은 떨어지나 화학적 변형이 쉬워 공학적 응용이 매우 용이하다. 반면 천연화합물, 특히콜텐, 알지네이트, 콜라겐, 피브린 및 히알루론산 등을 주사슬로 이용하면 변형이 쉽지 않아 공학적 조작이 어렵지만 생체 유래 성분이므로 이식 시 면역, 염증반응 등의 부작용이 적어 임상적 적용에 적합하다는 장점이있다.

[0004] 사용되는 고분자 종류만큼이나 하이드로젤의 특성에 영향을 주는 것은 가교방식이다. 같은 고분자를 주사슬로 사용하여도 가교방식이 다르면 전혀 다른 특성의 하이드로젤이 얻어질 수 있다. 하이드로젤을 가교시키는 방식은 크게 물리적 및 화학적 가교방식 두 가지로 나누어진다. 물리적 가교방식으로는 이온결합(ionic interaction), 소수성 상호작용(hydrophobic interaction), 수소결합(hydrogen bond), 그리고 구조적으로 분자의 얽힘에 의한 가역적 가교방식 등이 있다. 이 가교방식들을 통해 가교를 위한 별도의 화학첨가제 혹은 복잡한 과정이 필요 없이 용이하게 삼차원 망상 내부구조 형성을 유도할 수 있다. 반면, 화학적 가교방식은 일반적으로 공유결합에 의한 비가역적방식이며 물리적 가교방식에 비해 안정적인 네트워크를 형성한다. 이렇게 우수한 생체적합성과 다양한 물리화학적 특성을 가진 하이드로젤은 약물전달 시스템이나 조직공학 등과 같은 바이오메디컬 분야에서 광범위하고 활발하게 연구되고 있다. 대부분의 하이드로젤은 높은 함수율로 인해 다른약물전달 시스템에 비해 짧은 약물 방출을 보이며, 이를 보완하기 위한 필요성이 존재한다.

[0005] [선행 특허 문헌]

[0006] 대한민국 등록특허 10-0591142

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 방출 특성 및 주사제 투여 특성이 향상된 서방형 주사제 및 그 제조방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 위에서는 보호하고 대장에 다다르기 전에 소장에서 약물을 흡수시키기 위한 장용 코팅제 및 그 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 약학적 유효성분으로 항암제를 포함하는 서방형 약학 조성물에 있어서, 폴리머, 다당류, 및 지질로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 항암제는 칼슘 염 형태를 가진 모든 항암제가 바람직하고, 칼슘 락테이트인 것이 더욱 바람직하나 이에 한정되지 아니한다.

[0013] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 폴리머는 폴록사머 계열, 폴리비닐피로리돈(Polyvinylpyrrolidone), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리글리코릭젖산(PLGA) 계열인 것이 바람직하나 이에 한정되지 아니한다.

[0014] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 다당류는 cellulose 계열 (CMC, EC, HPMC, 메틸셀룰로스 등), 펙틴, 히아루론산, 전분, 구아검, 키토산, 젤라틴, 콜라겐 및 알긴산으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 다당류인 것이 바람직하나 이에 한정되지 아니한다.

[0015] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 지질은 모노 또는 트리지방산글리세린에스테르 및 이들의 폴리에틸렌글리콜복합체, 식물유의 폴리에틸렌글리콜에스테르 및 지방산프로필렌글리콜에스테르; 참기름, 콩기름, 피마자유, 옥수수유, 야자유, 낙화생유, 카카오유, 면실유, 해바라기종자유, 홍화유, 아몬드유, 올리브유 및 이들의 경화유; 올레인산, 리놀레닌산, 리놀레인산, 팔미틴산, 팔미톨레인산, 아라카돈산, 미리스틴산, 카프린산, 카프릴린산, 라우린산, 스테아린산, 올레인산 에틸, 올레인산 라우레이트, 이소프로필미리스테이트, 이소프로필팔미테이트, 옥틸도데실미리스테이트 및 세틸팔미테이트; 그리고 라우릴알코올, 올레일알코올, 세틸알코올 및 스테아릴알코올로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 성분인 것이 바람직하나 이에 한정되지 아니한다.

[0016] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 조성물의 항암제: 폴리머의 중량비는 가능한 최대 약물 봉입량까지의 범위에서 가능한 점도를 가지는 범위가 바람직하며,항암제: 폴리머의 중량비는 1:2에서 1:10 범위인 것이 바람직하고 0.4 :2.5인 것이 더욱 바람직하나 이에 한정되지 아니한다.

[0017] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 조성물의 항암제: 다당류의 중량비는 가능한 최대 약물 봉입량까지의 범위에서 가능한 점도를 가지는 범위가 바람직하며,항암제: 다당류의 중량비가 1:0.5에서 1:10의 범위인 것이 바람직하나 이에 한정되지 아니한다.

[0018] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 조성물은 항암제: 다당류: 폴리머의 중량비가 1:0.5:2에서 1:10:10의 범위인 것이 바람직하나 이에 한정되지 아니한다.

[0019] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 조성물은 항암제: 다당류: 지질: 폴리머의 중량비가 1:0.5:1:2에서 1:10:100:10의 범위인 것이 바람직하나 이에 한정되지 아니한다.

[0020] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 조성물은 주사제, 구강점막 투여용인 것이 바람직하나 이에 한정되지 아니한다.

[0021] 본 발명에서 "서방성 약학 조성물(controlled release pharmaceutical compositions)"이란 용어는 칼슘 락테이트를 함유하는 조성물을 의미하는 것으로, 이는 상대적으로 긴 시간동안 칼슘 락테이트를 점진적 방출을 제공하게 제조되었다. 그럼으로써, 칼슘 락테이트의 농도는 같은 함량의 같은 약물을 함유하는 속방성 조성물 보다 더 균일한 농도로 오랜시간 동안 혈액내에 유지하게 된다. 서방성 약학 조성물은 속방성 약학 조성물과 다른 약학 조성물 또는 지연방출성(extended release), 지효성(sustained release), 지연 방출성(delayed release), 서방성(controlled release) 또는 특정 시점에서 펄스-방출성(pulsed-release) 과 같은 것으로 대신할 수 있는 약학 조성물을 의미한다.

[0022] 다른 구체예에서, 칼슘 락테이트를 함유하는 서방성 약학 조성물은 정상상태에서 투약 조건에 따라 종래의 칼슘 락테이트를 함유하는 속방성 조성물과 실질적으로 생물학적 동등성을 나타내고, 칼슘 락테이트를 함유하는 서방성 약학 조성물에 대한 정상상태에서의 최대 농도와 최소 농도 사이의 차이는 종래의 칼슘 락테이트를 함유하는

속방성 조성물보다 낮다.

[0023] 용어 "Tmax"는 투약 후 최대 혈장 농도에 도달하는 시간을 나타낸다; AUC0-inf 또는 AUC는 시간 0에서 무한대까지 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 영역을 나타낸다; AUC0-t는 시간 0에서 시간 t까지 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 영역을 나타낸다; 약물동력학 데이터의 통계 분석을 위해서, 로그변환된 AUC0-t, AUC0-8, 또는 Cmax는 분산분석을 사용하여 통계를 분석할 수 있다.

[0024] 용어 "서방성 약학 조성물"은 특정 유형의 조성물에 국한되지 않는다. 예를 들면, 하나 이상의 개별 단위를 함유하는 고형의 경구용 약학 조성물과 같은 다양한 유형의 서방성 약학 조성물이 사용될 수 있다. 상기 개별 단위는 과립제, 펠렛, 소형 정제 또는 비즈(bead) 형태일 수 있다. 과립제, 펠렛, 소형 정제 또는 비즈는 캡슐,봉지 또는 대안으로 정제(tablet)로 압축되어 채워질 수 있다.

[0025] 고형의 경구용 약학 조성물은 건조 과립화, 직접 압축화, 습식 과립화, 및 압출-구형화(extrusionspheronization),용융 과립화(melt granulation) 또는 압축 코팅과 같은 종래의 기술에 의해 제조될 수 있으나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

[0026] 약학적으로 허용되는 첨가제로는 기술분야에서 널리 알려진 희석제, 바인더, 가용화제, 용해 강화제, 기공 형성제, 삼투제, 가스 형성제, 윤활유 및 유동화제를 함유하나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

[0027] 희석제로는 락토오즈, 프룩토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 말토오스, 미세 결정질 셀룰루오스, 전분, 인산수소칼슘, 마니톨 또는 이들의 혼합물을 함유하나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

[0028] 바인더로는 전분, 당(sugars), 검(gums), 폴리비닐피롤리돈, 저 분자량의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스 또는 이들의 혼합물을 함유하나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

[0029] 가용화제는 계면활성제, 사이클로덱스트린 및 이의 유도체, 친유성 물질 또는 이들의 혼합물을 함유하나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

[0030] 계면활성제는 수용성 또는 수 분산성 비이온성, 비극성 비이온성, 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 이온성 표면 활성화제 또는 이들의 혼합물을 함유하나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

[0031] 또 본 발명은 약학적 유효성분으로 항암제를 포함하는 서방형 약학 조성물에 있어서, 상기 항암제를 프탈산히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMCP), 초산프탈산셀룰로오스(CAP), 초산프탈산폴리비닐(PVAP), 쉘락, 및 메타크릴산의 고분자 및 이의 에스텔류로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 물질로 코팅하는 것을 특징으로 하는 서방형 항암 약학 조성물을 제공한다.

[0032] 이하 본 발명을 설명한다.

[0033] 본 발명자들은 약물전달에 사용되는 하이드로젤 특히 methylcellulose, poloxamer 및 pectin, alginate 하이드로젤를 이용하여 체외에서는 용액상태 혹은 나노입자 상태로 있어서 주입하기가 용이하고, 체내에 주입시 젤이 형성되어 칼슘 락테이트(이하, 'OMT-110'이라함) 약물의 서방형 방출(sustained release)을 가능하게 하는 제형을 개발하였다. 또한 비교적 짧은 약물 방출을 보이는 하이드로젤의 약점을 보완하기 위하여 약물과 하이드로젤 사이의 상호작용을 향상시키거나, 하이드로젤 내부의 약물이 확산되는 것을 늦추는 것으로 서방형 방출을 달성하여 본 발명을 완성하였다.

[0034] 본 발명은 다당류 하이드로젤의 보다 강한 내부 젤화를 위하여 methylcellulose, poloxamer등의 고분자 및 solid lipid등과 다당류를 적절히 혼합하여 하이드로젤 내부의 약물이 확산되는 것을 늦추는 것으로 서방형 방출을 달성하거나 특히 양이온의 분자간 킬레이트 결합으로 거대분자 응집체를 형성하는 pectin, Alginate 등의 다당류 하이드로젤을 이용하여 일반적으로 젤화에 사용되는 Ca 이온 대신 Ca 이온의 salts 형태인 OMT 110 약물을 이용하여 젤화를 형성하므로서 OMT-110 약물이 서방형 방출을 달성하는 약물 전달 체계를 제공한다.

[0035] 본 발명에서는 방출 특성 및 주사제 투여 특성이 향상된 서방형 주사제형의 제조방법을 제시한다.

[0036] 이에 본 발명에서는 2가지 방법을 통해 하이드로젤의 보다 강한 내부 젤화(internal gelation)를 조절함을 통해 서방형 방출을 달성하는 약물 전달 체계 제조방법을 제시한다. 구체적으로 본 발명에 따른 제조방법은 (a) 고분자 및 lipid, 다당류를 적절히 혼합하여 하이드로젤 내부의 약물이 확산되는 것을 늦추는 방법과 (b) Ca 이온 대신 Ca 이온의 salts 형태인 OMT 110 약물을 이용하여 젤화를 형성하므로서 OMT-110 약물이 서방형 방출을 달성하는 약물 전달 체계를 포함한다.

[0037] 본 발명에 따른 약물 조성물은 약학적으로 유효한 양의 상기 생리활성성분을 단독으로 포함하거나 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기에서 약학적으로 유효한 양이란 상기 생리활성성분이 동물 또는 사람에게 투여되어 목적하는 생리학적 또는 약리학적 활성을 나타내기에 충분한 양을 말한다.

[0038] 그러나 상기 약학적으로 유효한 양은 투여 대상의 연령, 체중, 건강상태, 성별, 투여 경로 및 치료기간 등에 따라 적절히 변화될 수 있다.

[0039] 또한, 상기에서 약학적으로 허용되는이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 것을 말한다. 상기 담체, 부형제및 희석제의 예로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를들 수 있다. 또한, 충진제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0040] 또한 본 발명자의 항암제인 OMT-110은 in-vitro에서 강력한 항암효과를 나타내는 것이 확인되었다. 그러나 이 약물은 물 특히, 산성하에서 매우 불안정하여 신속히 분해되는 것으로 파악되고 있다. 따라서 이 약물은 경구로 투여하면 위에 도착하였을 때 강력한 산성을 나타내는 환경으로 인하여 곧바로 분해되기 때문에 일반적인 경구제형으로는 적절한 약효를 나타내기 어렵다. 또한 이 약물은 대장에서는 대장 내에 존재하는 효소들에 의하여 파괴되기 때문에 대장에 도달하면 약물 자체로는 흡수가 일어나지 않는 것으로 알려져 있다.

[0041] 이러한 OMT-110의 인체내에서의 특성 때문에 이 약물을 경구로 투여한 후 산성인 환경의 위장에서 보호하고 대장에 이르기 전에 흡수시킬 목적으로 소장에 도착하면 바로 흡수되도록 하여 소장에 지나 대장에 도착하기 전에 흡수시키는 것을 목표로 하여 장용 코팅제를 제제설계하고자 하였다.

[0042] 본 발명에 따른 장용 코팅 서방형 약제학적 조성물은 기타 성분으로서 희석제, 결합제, 붕해제 또는 활택제와 같은 부형제들을 추가적으로 포함할 수 있다.

[0043] 적절한 희석제의 예에는 미세결정셀룰로오스, 락토오스, 만니톨, 인산칼슘 등이 있으며, 결합제의 예에는 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 등이 있고, 붕해제의 예에는 크로스포비돈, 크로스카멜로오스 나트륨, 글리콜산전분나트륨 등이 있으며, 활택제의 예에는 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아릴 푸마린산 나트륨 등을 들 수 있다. 희석제는 제제 총량을 기준으로 20 내지 80 중량%, 결합제는 1 내지 10 중량%, 붕해제는 1 내지 30 중량%, 활택제는 0.5 내지 5 중량%의 양으로 사용하는 것이 바람직하다.

[0044] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 바람직하게는 경구투여용 약제학적 제제로 제형화될 수 있다. 상기 제제의 예에는 산제, 정제, 캡슐제, 과립제 또는 시럽제 등을 들 수 있으며, 특히 정제나 캡슐제가 바람직하나, 이에 한정되지는 않는다.

발명의 효과

[0045] 본 발명을 통하여 알 수 있는 바와 같이 본 발명의 서방형 제형은 본 발명의 항암제의 목적하고자 하는 서방성을 나타내었다.

도면의 간단한 설명

[0046] 도 1 및 2는 본 발명의 하이드로젤 서방형 제형의 약물방출 실험 결과에 관한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 이하 비한정적인 실시예를 통하여 본 발명을 상세하게 설명한다. 단 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 의도로 기재한 것으로서 본 발명의 범위는 하기 실시예에 의하여 제한되는 것으로 해석되지 아니한다.

[0049] [실시예 1]

[0050] OMT110를 물에 녹이고, 그 용액을 15분간 4℃에서 유지하고, Poloxamer 407(Sigma-Aldrich, product of Germany)를 그 용액에 첨가하고 그 혼합물을 맑은 용액이 얻어질 때까지 저장하였다.(조성: OMT110: 400 mg,

Poloxamer 407:2.5 g, Water: 10 g)

[0051] [실시예 2]

[0052] OMT110를 물에 녹이고, 그 용액에 Methylcellulose(DAEJUNG, South Korea)를 첨가하고 그 혼합물을 교반하고 상온에서 Methylcellulose가 완전하게 용해될 때까지 유지한 후 15분간 4℃에서 유지하였다.(조성: OMT110: 400 mg, Methylcellulose:2.5 g, Water: 10 g)

[0053] [실시예 3]

[0054] OMT110를 물에 녹이고, 그 용액에 Methylcellulose를 첨가하고 그 혼합물을 교반하고 상온에서 Methylcellulose가 완전하게 용해될 때까지 유지한 후 15분간 4℃에서 유지하고, Poloxamer 407를 그 용액에 첨가하고 그 혼합물을 맑은 용액이 얻어질 때까지 저장하였다. (조성: OMT110: 400 mg, MC: 200 mg, Poloxamer 407: 2.5 g, Water: 10 g)

[0055] [실시예 4]

[0056] OMT110를 물에 녹이고, 그 용액에 Methylcellulose와 Cornoil(DAEJUNG, South Korea)을 첨가하고 그 혼합물을 교반하고 상온에서 Methylcellulose가 완전하게 용해될 때까지 유지한 후 15분간 4℃에서 유지하고, Poloxamer 407를 그 용액에 첨가하고 그 혼합물을 맑은 용액이 얻어질 때까지 저장하였다. (조성:OMT110: 400 mg, MC: 200 mg, Cornoil : 400 mg, Poloxamer 407: 2.5 g, Water: 10 g)

[0057]

[0058] [실시예 5]

[0059] 펙틴(Sigma-Aldrich, product of Germany)을 물에 녹이고, 그 혼합물을 교반하고 펙틴이 완전하게 팽윤할 때까지 상온에서 유지하고, CaCl2를 첨가한 후 교반하여 용해한 후 OMT-110 를 첨가하고 교반하여 균질화된 혼합물을 얻었다. (조성: OMT110: 400 mg, CaCl2 : 150 mg, Pectin : 200 mg, Water: 10 g)

[0061] [실시예 6]

[0062] 알긴산(Sigma-Aldrich, product of Germany)을 물에 녹이고, 그 혼합물을 교반하고 완전하게 팽윤할 때까지 상온에서 유지하고, CaCl2를 그 용액에 첨가한 후 교반하여 용해한 후 OMT-110 를 첨가하고 교반하여 균질화된 혼합물을 얻었다. (조성: OMT110: 400 mg, CaCl2 : 150 mg, Alginate : 200 mg, Water: 10 g)

[0064] [실시예 7]

[0065] 펙틴을 물에 녹이고, 그 혼합물을 교반하고 펙틴이 완전하게 팽윤할 때까지 상온에서 유지한 후 OMT-110 를 첨가하고 교반하여 균질화된 혼합물을 얻었다. (조성:OMT110: 400 mg, Pectin : 200 mg, Water: 10 g)

[0067] [실시예 8]

[0068] 알긴산을 물에 녹이고, 그 혼합물을 교반하고 완전하게 팽윤할 때까지 상온에서 유지한 후 OMT-110 를 첨가하고 교반하여 균질화된 혼합물을 얻었다. (조성: OMT110: 400 mg, Alginate : 200 mg, Water: 10 g)

[0070] 실험예 : 약물 방출 실험; 용출 시험기

[0071] - 용출 시험기: Labfine co.

[0072] - 조건:

[0073] 온도: 37℃, 교반: 300 rpm,막: Whatman 0.45 μm, 나일론

[0074] 방출 연구: 2 g의 상기 실시예 1 내지 8의 제형을 중량을 측정하여 공여자 콤포넌트에 첨가하였다. 수용체 콤포넌트는 증류수로 가득채운 후 세포를 그 시스템에 세팅하였다, 각 샘플링 시간에 0.5 ml의 방출 배지를 제거하

고 증류수로 대체하였다. 모든 실험은 3회 반복하였다.

[0075] 상기 실험예의 약물방출 결과는 하기와 같다.

[0076] 본 발명에 따라 제조된 실시예 1, 및 2의 제형에서 약물이 6~ 24시간이내에 거의 방출되는 것을 확인할 수 있다. 이와 비교하여 실시예 3 및 4의 제형에서는 약물이 거의 144시간까지 지속적으로 거의 방출되는 것을 확인할 수 있다. 이는 methylcellulose 고분자 및 lipid (Corn oil)이 poloxamer 407과 적절히 혼합되어 하이드로젤 내부의 약물이 확산되는 것을 늦추는 방법으로 서방형 방출을 달성하는 약물 전달 체계로 사료된다

[0077] 또한, 본 발명에 따라 제조된 실시예 5 및 6의 하이드로겔에서 약물이 6~ 24시간이내에 거의 방출되는 것을 확인할 수 있다. 이와 비교하여 실시예 7 및 8의 하이드로겔에서는 약물이 거의 144시간까지 지속적으로 거의 방출되는 것을 확인할 수 있다. 이는 Ca 이온 대신 Ca 이온의 salts 형태인 OMT 110 약물을 이용하여 젤화를 형성하므로서 OMT-110 약물이 pectin, Alginate에 합입되어 서방형 방출을 달성하는 약물 전달 체계로 사료된다.

[0078] [실시예 9: 캡슐제 제조]

[0079] 1. 유동층과립기를 이용하여 일정 크기의 seed에 OMT 액을 분사시켜 약물층을 형성시킨 후 형성된 구형 과립을 장용코팅한다.

[0080] 2. OMT를 체로 사과하여 일정 크기만을 골라 유동층과립기를 이용하여 곧 바로 장용코팅한다.

[0081] 3. OMT를 유기용매에 녹인 연합제와 혼합하여 연합물을 제조하고 이를 압출과립시켜 과립화하고 이를 구형화시켜 구형 과립을 제조한 다음 장용코팅한다.

[0083] 상기에서 구형 과립을 제조할 때 필요에 따라 통상 약제학적으로 사용가능한 다양한 첨가제들을 첨가할 수 있다.

[0084] 이때 사용하는 구형 과립 제조기로는 유동층과립기 이외에 이와 유사한 기능을 가진 다른 형태의 과립기를 이용할 수 있다.

[0085] 상기의 장용 코팅시 사용하는 장용코팅제로는 통상 약제학적으로 사용하는 장용 polymer 또는 그 혼합물을 적당한 용매에 녹여 사용한다. 다만, 물은 최소량이 아니면 API를 분해시킬 우려가 있으므로 가급적 사용하지 않는다.

[0086] 장용 코팅제로 사용할 수 있는 물질로는 프탈산히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMCP), 초산프탈산셀룰로오스(CAP), 초산프탈산폴리비닐(PVAP), 쉘락, 메타크릴산의 고분자 및 이의 에스텔류 (Eudratgit®) 등이 있다. 그러나 이에 한정하지 않고 약제학적으로 장용 코팅에 사용할 수 있는 물질을 포함한다.상기와 같이 OMT를 함유하고 통상의 첨가제들을 사용하여 통상의 방법으로 장용 코팅된 캡슐 내용물을 제조한 후 이를 적당한 크기의 캡슐에 넣어 캡슐제를 제조한다.

[0087] 또는 상기와 같이 OMT를 함유하고 통상의 첨가제들을 사용하여 통상의 방법으로 캡슐 내용물을 제조한 후 이를 적당한 크기의 캡슐에 넣고 이 캡슐을 장용 코팅하여 캡슐제를 제조한다.

[0089] [실시예 10: 정제 제조]

[0090] OMT를 함유하고 통상의 첨가제들을 사용하여 통상의 방법으로 정제를 제조한 후 이 정제를 장용 코팅한다.

[0091] 또는 OMT 원말을 장용 코팅하고 이와 통상의 첨가제들을 사용하여 통상의 방법으로 정제를 제조한다.

[0092] 나아가 OMT를 함유하고 통상의 첨가제들을 사용하여 통상의 방법으로 정제를 제조한 후 이 정제를 장용 코팅하고 이를 다시 당의 코팅한다.

[0095] 제조예 1

[0096] OMT-110 원말 300 g을 Fitzmill의 hammer를 사용하여 5000 rpm으로 회전시키면서 제분하고 60 mesh 체를 통과

한 미분을 제조에 사용한다. 이 분말을 무수 ethanol 750 g에 가하여 suspension을 만든다. 그 용액에 HPMC 2910 5cps 9.5 g과 PEG 4000 0.5 g을 저어주면서 가하고 하룻밤 방치한다. Fluid-bed coater를 이용하여 20-25 seed 300 g에 그 용액을 bottom spray 방법을 이용하여 온도 약 40℃(product temperature)로 분사하여 약물층을 제조한다. 상기의 과립에 HPMCP 95와 glycerin 5를 ethanol:water(95:5) 혼합액에 용해시킨 장용 코팅액을 core 대비 30%가 증가되도록 되도록 분사하여 제제를 제조한다. (또는 액에 povidone (PVP K30) 150g을 저어주면서 가하여 완전히 용해시킨다.)

[0098] 제조예 2

[0099] OMT-110 원말 300 g을 60 mesh 체를 사과하여 체 위에 남은 세립을 제조에 사용한다. 상기의 세립에 HPMCP 95와 glycerin 5를 ethanol:water(95:5) 혼합액에 용해시킨 장용 코팅액을 core 대비 150%가 증가되도록 되도록 분사하여 제제를 제조한다.

[0100]

[0102] 제조예 3

[0103] OMT-110;100 mg

[0104] Vivapur 12;49.25 mg

[0105] Magnesium stearate;0.75 mg

[0107] 먼저 OMT-110와 Vivapur 12를 칭량하여 잘 혼합한다. 다음 Magnesium stearate를 취한 후 이 혼합물과 다시 혼합한다. 이 최종 혼합물을 8 mm punch를 사용하여 1정당 150 mg이 되도록 타정한다. 이때 경도는 80-100 N으로 조절한다. 이소프로필알코올:메칠렌클로라이드(6:4) 혼액에 polyvinyl acetate phthalate를 녹여 장용 코팅제(코팅기제 6% 함유)을 제조하고 나정 대비 5%가 증가되도록 되도록 분사하여 제제를 제조한다.

[0108] 실험예 2: OMT-110의 다양한 용매에 대한 용해도

[0109] Isopropanol, ethanol, methanol, 물에 대한 OMT-110의 용해도 측정 결과를 아래의 표 1에 나타내었다. 이 표에서 알 수 있듯이 pentahydrate form과 dried form의 용매에 대한 용해도는 서로 틀린 것으로 나타났다. OMT-110의 pentahydrate form의 경우 물에 대한 용해도가 예상한 바와 같이 99.48 mg/mL으로 높게 나타났으나 유기용매의 경우 isopropanol에는 0.024 mg/mL, ethanol에는 1.464 mg/mL, methanol에는 507.17 mg/mL로 나타났다. 이중 methanol의 경우 매우 높은 용해도를 나타내었으나 methanol은 징코민사건이후로 우리나라에서는 코팅 용매로 사용할 수 없는 용매가 되어 본 발명에서도 사용할 수 없게 되었다. Dried OMT-110의 methanol에 대한 용해도는 750 mg/mL의 농도에서 gel과 같은 고점도의 점액질이 되어 용해도를 측정하기 위하여 OMT-110을 더 이상 가할 수 없었다.

[0110] 상기의 결과를 바탕으로 과립제나 정제를 제조하고 나서 이들 제제에 대한 장용 코팅시 ethanol을 장용 코팅 용매로 사용하게 되었다.

표 1

[0112]

Solvent	Solubility, mg/mL		
	OMT-110 pentahydrate (29.19% water)		dried OMT-110 (4.05% water)
Isopropanol	0.024 ± 0.003 OMT-110 anhydrous: 0.017 Water: 0.007		0.046 ± 0.016 OMT-110 anhydrous: 0.044 Water: 0.002
Ethanol	1.464 ± 0.02 OMT-110 anhydrous: 1.036 Water: 0.427		1.206 ± 0.050 OMT-110 anhydrous: 1.157 Water: 0.049

Water	99.48 ± 0.34 OMT-110 anhydrous: 70.44 Water: 29.04		73.49 ± 1.064 OMT-110 anhydrous: 70.51 Water: 2.98
Methanol	507.17 ± 8.74 OMT-110 anhydrous: 359.11 Water: 148.05		>750*
*For the solubility of dried OMT-110 in methanol, at the concentration of 750 mg/mL, it became highly viscous mixture (like gel) so we could not add more drug to determine the solubility.			

[0113] 표 1은 여러 용매에서 30℃에서 OMT-110의 용해도(pentahydrate 및 건조 형태)(mean ± SD, n=3)

표 2

[0116]

coating number*	time (min)	inlet temp (℃)	exhaust temp (℃)	product temp (℃)	spray rate (g/min)	aap** (psi)	rotor speed (RPM)	air velocity (m/s)	balance reading (g)
CN1	3	85	27.6	34.8		2.5	10	30	0
	10	96	28	34.7	12.6	2.5	15	35	88
	20	96	30.3	36.7	16.6	2.5	19	35	254
	30	96	31.4	37.5	19	2.5	22	40	444
	40	96	32.2	37.7	20	2.5	22	40	644
	50	96	32	36.2	23	2.7	26	42	874
	60	96	33	37.3	22.6	2.7	26	42	1100
	70	90	34	37.8	22.4	2.8	27	45	1324
	80	85	33.6	37.3	24	3	27	47	1564
	90	80	35	39.9	23.6	3	27	50	1800
	100	80	34.5	37.7	24.1	3	27	53	2041
	110	96	28	37.9	24.3	3	27	53	2284
	128	96	30.3	38.1	23.4	3	27	53	2706
CN2	10	80	30.5	35.4	-21.7	3	15	40	150
	20	80	31.2	36.5	19.5	3	17	45	345
	30	75	32.2	37.1	19.6	3	17	45	541
	40	75	33.3	37.7	19.8	3	17	45	739
	50	75	33.2	36.2	20.2	3	19	46	941
	60	75	33.5	37.3	20.7	3	19	50	1148
	70	70	33.6	37.8	19.7	3	19	52	1345
	80	65	33.6	37.3	20.8	3	19	55	1553
	90	65	34.1	39.9	20.2	3	19	57	1755
	100	73	34.2	39.2	20	3	21	60	1955
	110	70	34.5	35.4	21	3	21	60	2165.4
CN3	10	80	31	35.4	-19.6	3	21	45	210
	20	80	31.2	36.7	19.5	3	21	45	405
	30	80	32.6	37.5	19.3	3	21	45	598
	40	80	33	37.7	19.6	3	21	45	794
	50	85	33	36.2	19.1	3	21	45	985
	60	80	34	37.3	20.3	3	22	45	1188
	70	80	33.8	37.8	20.9	3	22	45	1397
	80	80	34.2	37.3	20.3	3	22	45	1600
	90	80	34.1	37.3	20.3	3	22	45	1803
	100	80	34.2	37.6	20.2	3	22	45	2005

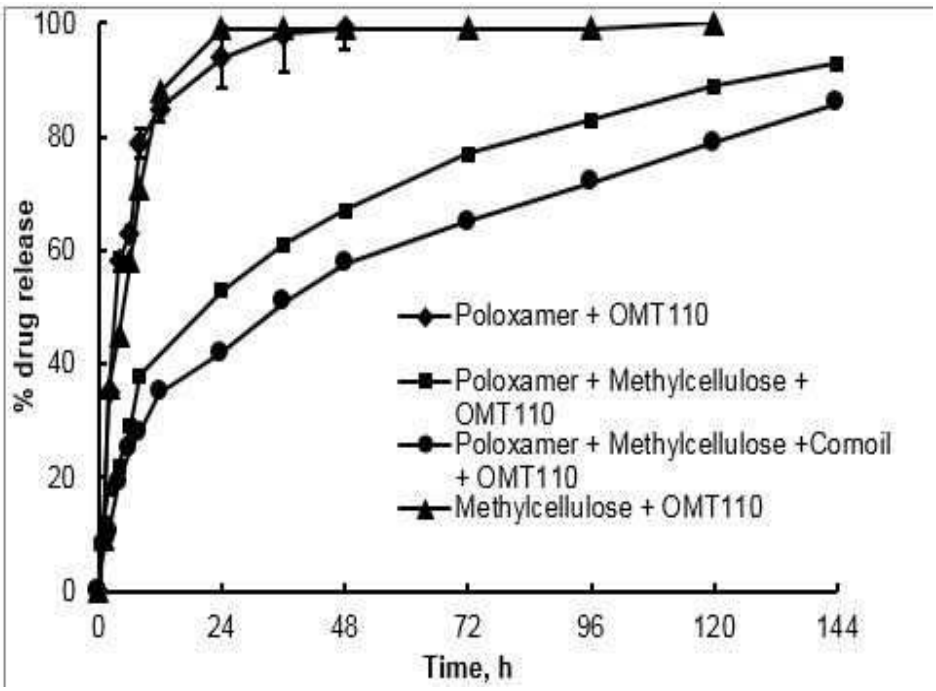
*coating number: core에 대비하여 장용코팅제를 입힌 solid %, CN1: 45%, CN2: 60%, CN3: 100%

**atomizing air pressure

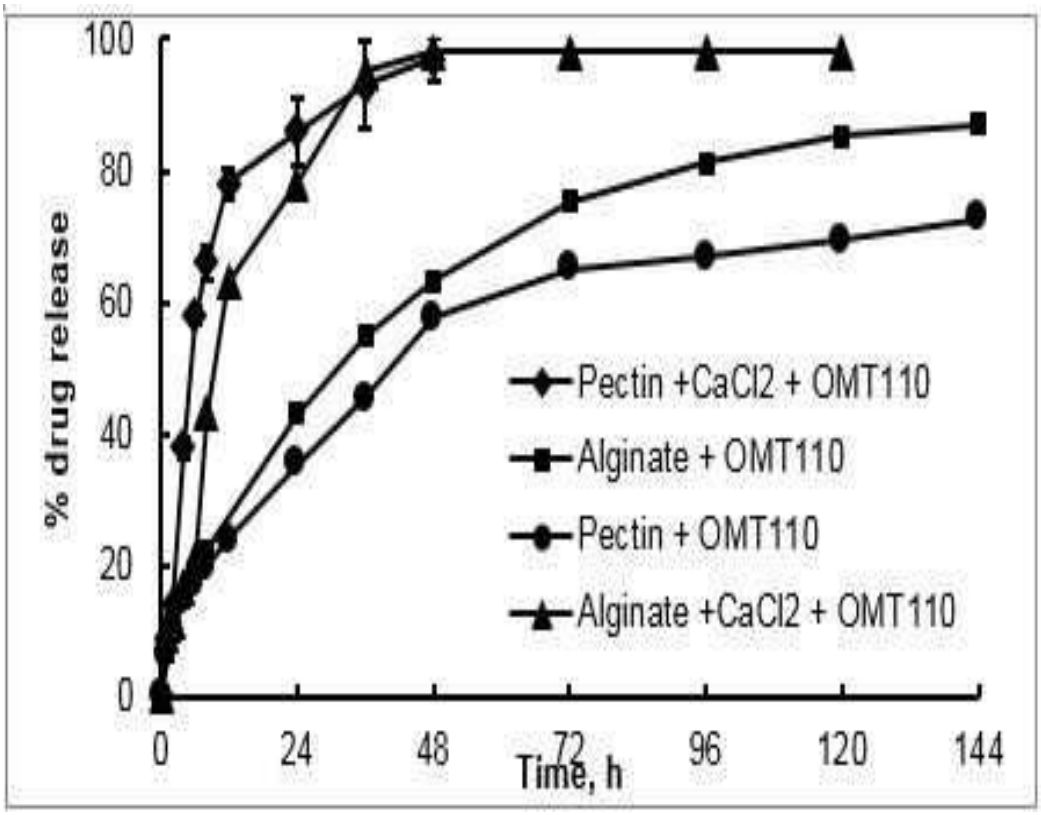
[0117] 표 2는 fluid-bed coater에 사용된 장용코팅의 조건을 나타낸 표

도면

도면1



도면2


100
80
60
40
20
0
% drug release
0
24
48
72
96
120
144
Time, h
Pectin +CaCl2 + OMT110
Alginate + OMT110
Pectin + OMT110
Alginate +CaCl2 + OMT110