



공개특허 10-2020-0055711



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0055711  
(43) 공개일자 2020년05월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 9/16* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01) *C07K 16/24* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A61K 9/1676* (2013.01)  
*A61K 9/1623* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7006918

(22) 출원일자(국제) 2018년09월11일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년03월09일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/074520

(87) 국제공개번호 WO 2019/057562

국제공개일자 2019년03월28일

(30) 우선권주장

17192260.2 2017년09월20일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

틸로츠 파마 아게

스위스 씨에이치-4310 라인펠텐, 바즐레흐스트라  
쎄 15

(72) 별명자

바롬 펠리페

스위스 씨에이치-4310 라인펠텐, 바즐레흐스트라  
쎄 15, 틸로츠 파마 아게 내

본 로초우 래티시아

스위스 씨에이치-4310 라인펠텐, 바즐레흐스트라  
쎄 15, 틸로츠 파마 아게 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인한얼

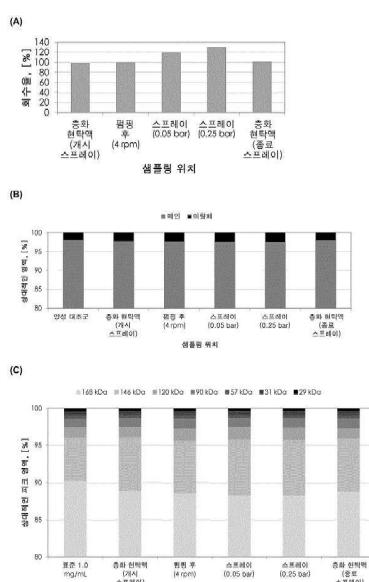
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 용액/현탁액 적층화에 의한 항체를 포함하는 고형 투약 형태의 제조

### (57) 요 약

본 발명은 용액/현탁액 적층화에 의해, 선택적으로 지연 방출 코팅으로 코팅된, 항체 및 그것의 기능적 단편을 포함하는 즉시 방출 및 지속 방출 고형 투약 형태를 제조하는 방법; 상기 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태; 및 환자의 위장관에서 국소 치료에 고형 투약 형태의 사용에 관한 것이다.

### 대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 9/1641* (2013.01)

*A61K 9/1652* (2013.01)

*A61K 9/1694* (2013.01)

*A61P 1/00* (2018.01)

*C07K 16/241* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

(72) 발명자

**베첼 카르멘**

스위스 씨에이치-4310 라인펠텐, 바즐레흐스트라쎄

15, 틸로츠 파마 아게 내

**브라보 로베르토**

스위스 씨에이치-4310 라인펠텐, 바즐레흐스트라쎄  
15, 틸로츠 파마 아게 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

i) 불활성 코어 단위; 및 ii) 약물 적층화에 의해 상기 불활성 코어 단위 상에 침착된, 활성제로서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합제를 포함하는 약물 코팅을 포함하는 고형 투약 형태를 제조하는 방법으로서,

- a) 수용액 또는 혼탁액으로서, 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합제를 포함하는, 활성제 코팅 액체를 제조하는 단계;
- b) 스프레이 코팅을 사용하여 활성제 코팅 액체로 불활성 코어 단위를 적층화하는 단계;
- c) 습식 약물 적층된 불활성 코어 단위를, 단계 b)와 동시에, 또는 단계 b)가 완료된 후 건조시켜 건조된 고형 투약 형태를 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 1-50 mg/ml의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 포함하는, 방법.

#### 청구항 3

청구항 1 내지 2 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 하기를 포함하는, 방법:

- i) 0.5-5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편;
- ii) 1-20 wt.-% 중합체 결합제; 및
- iii) 0-2 wt.-% 항-점착제.

#### 청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유동층 스프레이 코팅 동안 분무식 노즐에서 분무화하는 공기 압력은 200 kPa 미만, 바람직하게는 10 내지 100 kPa인, 방법.

#### 청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 단계 a) 및 c) 동안 임의의 시간에서 상기 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 온도는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 용융 온도 ( $T_m$ )보다 낮은, 방법.

#### 청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물 코팅에서의 중합체 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 메틸셀룰로스 (MC), 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 매크로골 폴리(비닐알코올) 그라프팅된 공중합체, 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물 코팅은 활성제의 즉시 방출에 적합하고, 상기 습식 약물 적층된 불활성 코어 단위는 유동층의 유입구 기류를 사용하여 단계 b)와 동시에 건조되고, 유입구 공기는 최대 60°C의 온도를 갖는, 방법.

#### 청구항 8

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물 코팅에서의 중합체 결합제는 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는, 습식 약물 적층된 불활성 코어 단위는 단계 b)가 완료된 후 65°C 이하, 바람직하게는

최대 60°C의 온도에서 건조되는, 방법.

### 청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제 (S) 및 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편 (A)은 0.5 내지 100의 비 S / A (w / w)로 활성제 코팅 액체에 존재하는, 방법.

### 청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 단계 c) 후에,

d) 스프레이 코팅, 바람직하게는 유동층 스프레이 코팅을 사용하여 지속 방출 코팅 액체로 단계 c)의 고형 투약 형태를 적층화함에 의해 지속 방출 코팅의 형태로 적어도 하나의 추가의 코팅을 적용하고, 그 다음 유동층 또는 오븐을 사용하여 습식 층상 고형 투약 형태를 건조하는 단계를 더 포함하는, 방법.

### 청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 지속 방출 코팅 액체의 총 중량에 대하여 5-20 wt.-% 지속 방출 중합체를 포함하고, 단계 d) 후의 고형 투약 형태는 단계 d) 전의 고형 투약 형태에 대하여 2.5-25 wt.-%의 중합체 중량 증가를 포함하는, 방법.

### 청구항 12

청구항 8 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제 및/또는 지속 방출 중합체는 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2 : 1; 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드) 1 : 2 : 0.1; 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 클로라이드) 2 : 1; 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드) 1 : 2 : 0.2; 에틸셀룰로스; 폴리비닐 아세테이트; 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

### 청구항 13

청구항 8 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체 및/또는 지속 방출 코팅 액체는 항-점착제, 계면활성제, 충전제, 가소제 및/또는 유착 제제를 더 포함하는, 방법.

### 청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체 및/또는 지속 방출 코팅 액체는 활성제 코팅 액체에서의 중합체 결합제 고체 및/또는 지속 방출 코팅 액체에서의 중합체 고체의 총 중량에 대하여, 5-50 wt.-% 항-점착제, 10-30 wt.-% 가소제, 및/또는 2-15 wt.-% 유착 향상제, 및/또는 활성제 코팅 액체 및/또는 지속 방출 코팅 액체의 총 중량에 대하여 0.01-2 wt.% 계면활성제를 포함하는, 방법.

### 청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 종양 괴사 인자 알파 (TNF  $\alpha$ )에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편,  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 인테그린에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, CD3, CD4 또는 CD20에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, 인터류킨 6 (IL-6), 인터류킨 12 (IL-12), 인터류킨 13 (IL-13), 인터류킨 23 (IL-23) 또는 그것의 수용체에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, CXCL10/IP-10에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, 및 p40 단백질 서브유닛에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편으로부터 선택되는, 방법.

### 청구항 16

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 단계 c) 후에, 또는 지속 방출 코팅의 형태에서 적어도 하나의 추가의 코팅이 단계 d)로서 적용되는 경우 단계 d) 후에, 지연 방출 코팅의 형태에서 적어도 하나의 추가의 코팅을 적용하는 단계를 추가로 포함하고, 여기서 고형 투약 형태는 경구 투여를 위한 것인, 방법.

### 청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 지연 방출 코팅은 폴리 비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 HP-50, HP-55 또는 HP-55S, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트 (HPMCAS), 폴리(메타크릴산, 에틸 아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L100-55, Eudragit® L30D-55), 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S-100, Eudragit® S12,5, Eudragit® FS30D), 콘드로이틴 살레이트, 펙틴, 구아르 검, 키토산, 이눌린, 락툴로스, 라피노오스, 스타키오스, 알기네이트, 엑스트란, 크산탄 검, 로커스트 빈 검, 아라비노갈اكت탄, 아밀로스, 사이클로엑스트란, 폴루란, 카라기난, 스클레로글루칸, 키틴, 커듀란, 레반, 아밀로펙틴, 전분, 저항성 전분, 아조 결합 절단 박테리아에 의해 분해된 아조 화합물, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 포함하는, 방법.

### 청구항 18

청구항 16 또는 17에 있어서, 상기 고형 투약 형태의 경구 투여시, 항체 또는 그것의 기능적 단편의 방출은 말단 회장, 회장결장 영역, 상행 결장, 횡행 결장 또는 하행 결장에서 개시하는, 방법.

### 청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태.

### 청구항 20

위장 질환을 앓고 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 청구항 19에 따른 고형 투약 형태.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 용액/현탁액 적층화에 의해, 선택적으로 지연 방출 코팅으로 코팅된, 항체 및 그것의 기능적 단편을 포함하는 즉시 방출 및 지속 방출 고형 투약 형태를 제조하는 방법; 상기 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태; 및 환자의 위장관에서 국소 치료에 고형 투약 형태의 사용에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 다양한 방법에 의해 제조된 상이한 약제학적 조성물이 제안되었고, 일부 경우에 효소 또는 호르몬과 같은 생물학적 활성 폴리펩타이드를 포함하여 구현된다. 그와 같은 생물학적 활성 폴리펩타이드, 특히 항체 및 그것의 기능적 단편과 같은 항원 결합 활성을 갖는 큰 폴리펩타이드는 그것의 고유 특성으로 인해 그것의 환경의 변화에 민감하여, 고유한 불안정성을 야기한다. 따라서, 약제학적 조성물에 편입될 때 그것의 안정성 및 활성뿐만 아니라 치료적으로 유효한 방출을 보장하는 것은 환자에게 그것의 치료적 적용을 허용하는 양으로 그와 같은 항체의 막대한 비용으로 인해 매우 도전적이고 여전히 중요하다. 일반적으로, 항체의 이 고유한 불안정성은 이들이 약제학적 조성물을 액체, 젤라틴성, 반-고체, 고체 또는 임의의 다른 형태로 제조하는데 사용되는데 여부와 무관하다. 그러나, 특히 고형 투약 형태의 경우, 제조에서 많은 처리 단계는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성에 해로울 수 있다.

[0003] 고형 투약 형태의 사용은 장관 투여를 위해 의도된 약제학적 조성물에 매우 일반적이다. 생물학적 활성 폴리펩타이드를 포함하는 고형 투약 형태의 장내 투여, 특히 경구 투여는 전신 치료 이외에도 위장관의 질환, 예를 들어 염증성 장 질환 (IBD), 결장직장암, 설사 또는 미생물 감염의 증상의 국소 치료를 허용하기 때문에 최근에 점점 더 중요해지고 있다.

[0004] 많은 인자가 화학적 및 물리적 안정성에 영향을 줄 수 있고, 그것에 의해 고형 투약 형태 안으로 편입하는 동안 항체 및 그것의 기능적 단편과 같은 큰 생물학적 활성 폴리펩타이드의 활성에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어 단편화, 산화, 탈아미노화, 이성질체화, 디설파이드 결합 형성 또는 산성/염기성 종의 형성의 형태에서, 큰 폴리펩타이드의 화학적 불안정성은 고형 투약 형태에서 사용된 부형제뿐만 아니라 고형 투약 형태의 제조 및 그 후의 저장 동안 pH, 물리적 스트레스 및 온도에 의해 직접적으로 영향을 받는다. 예를 들어 변성, 응집 또는 흡착에서의, 물리적 불안정은 제조 및 그 후의 저장 동안 전단 응력, 온도의 변화 또는 고압으로 인해 발생할 수 있

다. 예를 들어 이미 55°C보다 중간 정도로 상승된 온도는, 항원 결합 단편 (Fab)이 상승된 온도에 가장 민감한 폴리펩타이드의 일부가 되어, 면역글로불린 G (IgG)의 일부 변성을 유발하며 그것에 의해 폴리펩타이드의 완전성에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다 (Vermeer et al., Biophys J., 2000 Jan, 78(1): 394-404). 예를 들어, 단백질분해 소화 또는 번역후 변형의 형태에서 생물학적 불안정성은 프로테아제 및 다른 효소뿐만 아니라 큰 폴리펩타이드의 완전성에 영향을 줄 수 있는 다른 생물학적 인자에 대한 노출로부터 발생할 수 있다. 고형 투약 형태로 이들을 편입시키기 위해 항체 및 그것의 기능적 단편과 같은 큰 생물학적 활성 폴리펩타이드의 가공은 따라서, 특히 개별 부형체의 선택에 관해서 뿐만 아니라 가공 파라미터에 관하여 주요 도전을 제기한다. 큰 생물학적 활성 폴리펩타이드의 안정성 및 활성에 직접적으로 영향을 미치는 것 외에도, 고형 투약 형태를 제조하는 방법의 선택은 또한 수득한 고형 투약 형태의 특성, 즉 그것의 안정성, 완전성, 품질 및 용해 거동에 영향을 줄 것이다.

## [0005]

고형 투약 형태는 약물 적층화에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어 분말 적층화를 사용한 약물 적층화는 활성제를 포함하는 코팅을 코어에 적용하는데 사용될 수 있다. 분말 적층화를 사용한 약물 적층화는 결합 액체를 사용하여, 예를 들어 웬 코팅기에서, 예를 들어 활성제를 포함하는하는 분말로 코어를 적층화하는 것을 포함한다. 분말 적층화를 사용한 약물 적층화에 대한 방법은 당해 기술에 공지되어 있고 예를 들어 US 9,107,804, US. 6,354,728 또는 WO 2005/115340에 개시되어 있다. 그러나, 분말 적층화 공정은 많은 반복을 요하는 시간이 걸리는 것이다. 분말 적층화는 코어의 응집의 발생, 생성된 층상 코어의 고르지 못한 표면 및 활성제의 낮은 장입을 포함하는 다른 단점을 갖는다. 게다가, 분말 적층화는 단백질 (항체가 미리 분무 건조되거나 동결건조되어, 추가 제조 단계를 부가해야 하는 것을 필요로 한다.

## [0006]

용액/현탁액 적층화 (또는 코팅)를 사용한 약물 적층화는 다른 한편으로 기판의 표면 상에 용매에 용해 또는 분산된 서브스턴스를 증착시키는 것을 포함한다. 기판 상에 서브스턴스를 증착시키는 하나의 방법은, 예를 들어 공기-현탁액 코팅 또는 유동층 스프레이 코팅에 의해, 스프레이 코팅을 사용하는 것이다. 유동층 스프레이 코팅에서 하나 이상의 서브스턴스가 용매 형태로 액체 담체에 용해 또는 분산된다. 이 용액 또는 분산물은 그런 다음 기판, 예를 들어 유동층 분무 코팅기의 유동층에 현탁된 불활성 코어 (수크로스 또는 미세결정성 셀룰로스 구형체, 등) 상에 분무된다. 유동층 스프레이 코팅은 코어 단위에 기능적 코팅을 적용하는 용도에 대해 당업계에서 알려져 있으며, 상기 코어 단위는 선택적으로 활성제를 포함한다. 이와 관련하여 기능적 코팅은, 예를 들어 기계적 및 화학적 스트레스, 또는 변형 방출 코팅으로부터 코어를 보호하고, 예를 들어 코어 (예를 들어 지속 방출 코팅 또는 지연 방출 코팅)에 함유된 활성제의 방출 타이밍 또는 속도를 변형하기 위한 밀봉 코팅을 지칭할 수 있다. 유동층 스프레이 코팅에 의해 기능적 코팅을 적용하는 그와 같은 방법은, 예를 들어 WO 2004/062577, EP 1 684 729, WO 2005/046561 또는 WO 2005/115340에 개시되어 있다.

## [0007]

용액/현탁액 적층화를 사용한 약물 적층화는 균일한 크기 분포 및 평활면 형태를 갖는 고형 투약 형태의 제조를 가능하게 한다. 분말 적층화와 같은 고형 투약 형태를 제조하는 다른 방법에 비교하여, 스프레이 코팅을 사용한 약물 적층화는 그것에 의해, 지속 방출 고형 투약 형태에 특히 바람직한 일관된 및 재생가능한 약물 용해를 보장할 가능성을 가진다. 물리적 및 화학적 스트레스에 대한 낮은 민감성을 갖는 더 작은 분자의 형태에서 활성제의 용액/현탁액 적층화를 사용한 약물 적층화에 대한 방법은 당해 기술에 공지되어 있고 그리고 예를 들어 EP 1 643 977, WO 2004/062577, EP 1 037 968 또는 EP 1 643977에 개시된 것들 및 Sporanox® 또는 Entocort®와 같은 상품을 포함한다.

## [0008]

당업계에서 알려진 용액/현탁액 적층화를 사용한 약물 적층화의 이들 방법은 항체 및 그것의 기능적 단편과 함께 사용하기에 부적합한 경향이 있다. 특히 유입구 공기 온도, 진탕, 유량, 분무화하는 압력 및 건조 온도를 포함한 가공 파라미터는 사용된 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성에 영향을 줄 수 있다. 나아가, 항체 또는 그것의 기능적 단편은 사용된 특정 부형제와 양립불가능할 수 있다. 마지막으로 이들 방법에서 코팅 용액에 사용된 활성제 대 부형제의 질량비는 매우 낮을 수 있고, 따라서 항체 및 그것의 기능적 단편과 같은 충분한 양의 큰 생물학적 활성 폴리펩타이드가 치료적 유효량의 항체 및 그것의 기능적 단편을 고형 투약 형태를 사용하여 인간 환자에게 경구 또는 직장 투여하기 위한 기판 상에 침착되지 않도록 한다. 중요하게는, 특히 항체 및 그것의 기능성 단편의 경우, 용액 또는 현탁액 중 고농도는 종종 항체 및 그것의 기능성 단편의 안정성 및 활성에 해롭다.

## [0009]

국소 치료에 효과적인 항체 농도에 노출되는 염증성 결장 점막에 대해, 궤양성 대장염 또는 크론병과 같은 IBD에서, 항체는 표적 점막에 의해 흡수될 때까지 충분한 안정성 및 활성을 유지해야 한다. 결장 내강 유체에서 항체 열화를 최소화하기 위해 (Yadav et al., International Journal of Pharmaceutics, 2016. 502(1-2): p. 181-187), 고형 투약 형태로부터 항체 또는 그것의 기능적 단편의 서서히 조절된 방출이 바람직하다. 이는 점막

으로의 효과적인 흡수 및 몇 시간 및 최대 하루에 걸친 항체 또는 그것의 기능적 단편의 연속적인 제공을 허용하는 속도로 고형 투약 형태로부터의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 방출을 보장할 것이다. 나아가, 이는 고형 투약 형태가 위장관 내부를 따라 이동하면서 항체 또는 그것의 기능적 단편을 방출할 수 있기 때문에 염증성 점막의 더 큰 표적체 영역의 치료를 허용 할 것이다. 그러나, 고형 투약 형태로부터 항체 또는 기능성 단편의 회수는 항체 또는 그것의 기능성 단편의 장기적인 방출에 적합한 중합체 (즉 지속 방출 중합체 결합제)의 사용에 의해 추가로 감소될 수 있다.

[0010] 위장 통과, 특히, 고형 투약 형태의 결장 통과는 광범위한 개체간 및 개체내 가변성을 나타낸다 (Varum et al., Int. J. Pharm., 2010. 395(1-2): p. 26-36). 게다가, IBD 예컨대 궤양성 대장염 또는 크론병은 또한 전이 시간에 영향을 미칠 수 있다. 일부 경우에 결장 통과는 염증성 점막 근처 영역에서의 궤양성 대장염에서 지연되는 것으로 나타났다. 따라서 투약 형태는 염증성 점막에 도달하기 전에 그 영역에 더 오래 머무를 것이다. 만일 항체가 충분히 안정한 형태로 제공되지 않으면 이는 미성숙한 항체 열화를 의미할 수 있어 원위 결장 점막에 도달하는 항체의 수준을 감소시킬 수 있다. 다른 한편으로, 염증성 영역을 통한 통과는 경우에 따라 가속화될 수 있으며, 이는 회장 및 대장으로의 효율적인 항체 전달을 위한 투약 형태의 디자인을 더욱 복잡하게 한다.

[0011] 단일 단위보다 더 긴 결장 통과 및 다중 작은 단위에서 더 넓은 용량의 확산과 같은 단일 단위에 비해 다중 미립자의 생물약제학적 이점 (Varum et al., Int. J. Pharm., 2010. 395(1-2): p. 26-36)으로 인해, 다중미립자 약물 전달 시스템이 바람직한 선택일 것이다. 이러한 다중미립자 약물 전달 시스템의 단일 단위는 지속된 항체 방출을 달성하도록 설계될 수 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0012] 따라서, 고형 투약 형태의 제조에 사용된 항체 또는 그것의 기능성 단편의 생물학적 활성의 순실을 최소화하는 항체 또는 그것의 기능성 단편을 포함하는 약물 적층화에 의해 고형 투약 형태를 제조하는 방법이 필요하다. 특히, 상기 방법은 고형 투약 형태의 처리 시간을 최소화하고, 제조의 개별 단계 동안 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성을 보존하고, 짧은 또는 장기적인 기간에 걸쳐 방출을 허용하며, 항체 회수를 제한하는 고형 투약 형태의 다른 성분을 갖는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 상호작용을 감소시켜야 한다.

### 과제의 해결 수단

[0013] 다양한 처리 조건 및 부형제를 시험한 후, 본 발명자들은 약물 적층화에 의해 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 포함하는 고형 투약 형태를 제조하는 유리한 방법을 발견했다. 이 방법은 고형 투약 형태의 빠르고 직접적인 제조를 보장하고, 제조에 사용된 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성을 유지하고, 최적의 양의 항체 또는 그것의 기능적 단편이 고형 투약 형태로부터 제어된 방식으로 용해시 회수될 수 있는 것을 보장한다. 나아가, 상기 방법은 정의된 기간에 걸쳐, 예를 들어, 환자의 위장관에서 표적 부위 이전에 방출을 방지하는 지연 방출 경구 투약 형태의 제조를 위해; 하루의 과정에 걸쳐 고형 투약 형태로부터 지속되고 조절된 방출을 보장하는 지속 방출 고형 투약 형태의 제조를 허용한다.

[0014] 따라서, 본 발명은 약물 적층화에 의해 제조된, 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 활성제로서 포함하는 고형 투약 형태를 제조하는 신규한 방법을 제공한다. 본 발명은 하기 항목 1 내지 161에서 정의된 요지에 관한 것이다:

[0015] [1] i) 불활성 코어 단위; 및 ii) 약물 적층화에 의해 상기 불활성 코어 단위 상에 침착된, 활성제로서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합제를 포함하는 약물 코팅을 포함하는 고형 투약 형태를 제조하는 방법으로서; 상기 방법은 하기의 단계를 포함하는, 방법

[0016] a) 수용액 또는 혼탁액으로 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합제를 포함하는 활성제 코팅 액체를 제조하는 단계;

[0017] b) 스프레이 코팅, 바람직하게는 유동층 스프레이 코팅을 사용하여 활성제 코팅 액체로 불활성 코어 단위를 적층화하는 단계; 및

[0018] c) 습식 약물 층상 불활성 코어 단위를, 단계 b)와 동시에 또는 단계 b)가 완료된 후 건조시켜 건조된 고형 투약 형태를 생성하는 단계.

- [0019] [2] 상기 항목 1에 따른 방법에 있어서, 단계 a) 동안 상기 분말의 형태에서의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 적어도 하나의 중합체 결합제가 첨가되기 전 또는 후에 수용액 또는 혼탁액에 첨가된다.
- [0020] [3] 항목 1 또는 2에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 단계 a)의 활성 제 코팅 액체에 용해된다.
- [0021] [4] 항목 1 내지 3 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 사용된 용매의 100%가 물인 수성 혼탁액이다.
- [0022] [5] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 b) 동안 유동층 스프레이 코팅 또는 팬 스프레이 코팅이 사용되고, 바람직하게는 유동층 스프레이 코팅이 사용된다.
- [0023] [6] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 상단-분무 또는 하단-분무 유동층 분무 코팅기를 사용하여 불활성 코어 단위 상에 분무된다.
- [0024] [7] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 0.01-100 mg/ml, 바람직하게는 0.1-50 mg/ml, 더 바람직하게는 0.5-50 mg/ml, 더욱 더 바람직하게는 1-50 mg/ml, 더욱 더 바람직하게는 1-30 mg/ml, 더욱 더 바람직하게는 1-25 mg/ml, 더욱 더 바람직하게는 5-25 mg/ml, 가장 바람직하게는 약 25 mg/ml, 대안적으로 가장 바람직하게는 약 15 mg/ml의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 포함한다.
- [0025] [8] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 활성제 코팅 액체에서 중합체 결합제 고체의 총 중량에 비해 5-300 wt.-%, 바람직하게는 20-200 wt.-%, 더 바람직하게는 50-150 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 50-115 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 85-115 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 90-105 wt.-%, 대안적으로 가장 바람직하게는 약 45-60 wt.-%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 포함한다.
- [0026] [9] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 하기를 포함한다:
- [0027] i) 0.001-10 wt.-%, 바람직하게는 0.01-7 wt.-%, 더 바람직하게는 0.05-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.1-3.5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.5-2.5 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 1.4 wt.-%, 대안적으로 가장 바람직하게는 약 4.7 wt.-%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편;
- [0028] ii) 0.1-20 wt.-%, 바람직하게는 0.5-10 wt.-%, 더 바람직하게는 1-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 1-3 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 2-3 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 2.5 wt.-%, 중합체 결합제, 대안적으로 가장 바람직하게는 약 7-7.5 wt.-%, 중합체 결합제; 및
- [0029] iii) 0-5 wt.-%, 바람직하게는 0.01-3 wt.-%, 더 바람직하게는 0.1-2 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.1-1 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.2-0.6 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 0.25 wt.-%, 항-점착제.
- [0030] [10] 항목 9에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 하기를 포함한다:
- [0031] i) 0.5-5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편;
- [0032] ii) 1-5 wt.-% 중합체 결합제; 및
- [0033] iii) 0-1.25 wt.-% 항-점착제.
- [0034] [11] 항목 9에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 하기를 포함한다:
- [0035] i) 0.5-2.5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편;
- [0036] ii) 1-3 wt.-% 중합체 결합제; 및
- [0037] iii) 0.2-0.6 wt.-% 항-점착제.
- [0038] [12] 항목 9에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 하기를 포함한다:
- [0039] i) 약 2.5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편;
- [0040] ii) 약 2.5 wt.-% 중합체 결합제; 및
- [0041] iii) 약 0.25 wt.-% 항-점착제.
- [0042] [13] 항목 9에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 하기를 포함한다:

- [0043] i) 약 1.5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편;
- [0044] ii) 약 2.5 wt.-% 중합체 결합체; 및
- [0045] iii) 약 0.25 wt.-% 항-점착제.
- [0046] [14] 항목 9에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 하기를 포함한다:
- [0047] i) 0.01-5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편;
- [0048] ii) 0.5-10 wt.-% 중합체 결합체; 및
- [0049] iii) 0.01-5 wt.-% 항-점착제.
- [0050] [15] 항목 9에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 하기를 포함한다:
- [0051] i) 0.5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편;
- [0052] ii) 1-3 wt.-% 중합체 결합체; 및
- [0053] iii) 0.2-0.6 wt.-% 항-점착제.
- [0054] [16] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 0.01-20 wt.-%, 바람직하게는 0.1-10 wt.-%, 더 바람직하게는 0.5-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 1-5 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 4.5 wt.-%, 대안적으로 가장 바람직하게는 약 15 wt.-%, 완충액을 포함한다.
- [0055] [17] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 스프레이 코팅 동안 분무식 노즐에서 분무화 공기 압력을 200 kPa, 바람직하게는 100 kPa 미만, 더 바람직하게는 10 내지 100 kPa, 더욱 더 바람직하게는 10 내지 50 kPa, 더욱 더 바람직하게는 25 내지 50 kPa, 더욱 더 바람직하게는 약 25 kPa이다.
- [0056] [18] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 유동층 분무 코팅기가 사용되고 상기 분무 코팅기에서 유입구 공기 온도는 65°C 미만, 바람직하게는 25°C 내지 60°C, 더 바람직하게는 35°C 내지 55°C, 더욱 더 바람직하게는 40°C 내지 50°C, 더욱 더 바람직하게는 42°C 내지 50°C이다.
- [0057] [19] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 0.1-20 wt.-%, 바람직하게는 0.5-10 wt.-%, 더 바람직하게는 0.5-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 1-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 1-3 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 약 2.5 wt.-%, 대안적으로 가장 바람직하게는 약 7-7.5 wt.-%, 중합체 결합체를 포함한다.
- [0058] [20] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위는 불활성 펠릿, 정제, 정제, 과립, 코어, 비드, 미니 구형체 또는 구형체이다.
- [0059] [21] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위는 주요 구성요소로 단당류, 이당류, 올리고당, 다당류, 실리카, 타르타르산, 탈산칼슘, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0060] [22] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위는 적어도 0.6, 바람직하게는 적어도 0.7, 더 바람직하게는 적어도 0.8, 더욱 더 바람직하게는 적어도 0.9, 더욱 더 바람직하게는 적어도 0.95의 구형도를 갖는 펠릿이다.
- [0061] [23] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위는 50-10000  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 100-3000  $\mu\text{m}$ , 더 바람직하게는 350-2000  $\mu\text{m}$ , 더욱 더 바람직하게는 500-1500  $\mu\text{m}$ , 가장 바람직하게는 700-1200  $\mu\text{m}$ 의 중앙 입자 크기를 갖는 펠릿이다.
- [0062] [24] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위는 펠릿의 적어도 85%가 50-3000  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 100-1500  $\mu\text{m}$ , 더 바람직하게는 350-1400  $\mu\text{m}$ , 더욱 더 바람직하게는 500-1200  $\mu\text{m}$ , 가장 바람직하게는 700-1200  $\mu\text{m}$ 의 입자 크기를 갖도록 입자 크기 분포를 갖는 펠릿이다.
- [0063] [25] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위는 미세결정성 셀룰로스, 수크로스, 전분, 만니톨, 탈산칼슘, 실리카, 타르타르산, 락토스, 또는 이들의 조합으로 구성되는 구형체를 포함하는 펠릿이다.
- [0064] [26] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위는 미세결정성 셀룰로스로 구성되는 구형체를 포함하는 펠릿이다.

- [0065] [27] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위는 약리적으로 불활성이고 주요 구성요소로 단당류, 이당류, 올리고당, 다당류, 실리카, 타르타르산 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0066] [28] 항목 1 내지 27 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위는 미세결정성 셀룰로스, 수크로스, 전분 만니톨, 탈산칼슘, 실리카, 타르타르산, 락토스, 또는 이들의 조합, 바람직하게는 미세결정성 셀룰로스로 구성되는 구형체의 형태인 펠릿이다.
- [0067] [29] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위는 약제학적으로 불활성이다.
- [0068] [30] 항목 1 내지 26 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위는 적어도 하나의 활성제를 포함한다.
- [0069] [31] 항목 30에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 활성제는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 형태로 된다.
- [0070] [32] 항목 31에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 일 항체 또는 그것의 기능적 단편은 약물 도포에서 적어도 하나의 항체와 동일 또는 상이하다.
- [0071] [33] 항목 30 내지 32 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위의 적어도 하나의 활성제는 수성 환경에 고형 투약 형태의 액침시 약물 코팅에서의 적어도 하나의 항체와 동시에 방출된다.
- [0072] [34] 항목 30 내지 32 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 불활성 코어 단위의 적어도 하나의 활성제의 방출은 수성 환경에 고형 투약 형태의 액침시 약물 코팅에서의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편보다 늦게 및/또는 더 빠른/느린 방출 속도로 개시한다.
- [0073] [35] 항목 20 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 펠릿은 구형체 상에 침착된 코팅 (예를 들어 밀봉 코팅)을 포함한다.
- [0074] [36] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 약물 코팅 내 중합체 결합제는 하기로부터 선택된다: 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC); 메틸셀룰로스 (MC); 폴리비닐피롤리돈 (PVP); 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC); 매크로골 폴리(비닐알코올) 그라프팅된 공중합체 (예를 들어 Kollidon® IR); 및 이들의 조합; 바람직하게는 HPMC 또는 MC; 더 바람직하게는 HPMC.
- [0075] [37] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 약물 코팅 내 중합체 결합제는 즉시 방출 약물 코팅에 적합하다.
- [0076] [38] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 습식 약물 층상 불활성 코어 단위는 바람직하게는 유동층의 유입구 기류를 사용하여 단계 b)와 동시에 건조된다.
- [0077] [39] 항목 38에 따른 방법에 있어서, 상기 유입구 공기는 최대 65°C, 바람직하게는 최대 60°C, 더 바람직하게는 최대 55°C, 더 바람직하게는 40 내지 50°C, 더욱 더 바람직하게는 약 45°C의 온도를 갖는다.
- [0078] [40] 항목 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 약물 코팅 내 중합체 결합제는 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함한다.
- [0079] [41] 항목 40에 따른 방법에 있어서, 상기 약물 코팅 내 중합체 결합제는 지속 방출 약물 코팅에 적합하다.
- [0080] [42] 항목 40 또는 41에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제는 수성 혼탁액 (수성 분산물)의 형태로 활성제 코팅 액체에 첨가된다.
- [0081] [43] 항목 40 또는 42 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 습식 약물 층상 불활성 코어 단위는 단계 b)가 완료된 후 건조된다.
- [0082] [44] 항목 43에 따른 방법에 있어서, 상기 건조 온도는 65°C 이하, 바람직하게는 60°C 이하, 더 바람직하게는 55°C 이하이고, 상기 건조는 바람직하게는 오븐에서 또는 유동층 장비에서, 더 바람직하게는 대규모 유동층 장비에서 수행된다.
- [0083] [45] 항목 43 또는 44에 따른 방법에 있어서, 상기 습식 약물 층상 불활성 코어 단위는 30분 내지 30시간, 바람직하게는 약 30분 내지 24시간 동안 건조된다.
- [0084] [46] 항목 40 내지 45 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2 : 1 (예를 들어 Eudragit

® NM 30D, Eudragit® NE 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D); 에틸셀룰로스 (예를 들어 Surelease® 또는 Aquacoat® ECD), 폴리비닐 아세테이트 (예를 들어 Kollicoat® SR 30D); 및 이들의 조합.

- [0085] [47] 항목 40 내지 46 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제 대 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 비 (w/w)는 더 높은 비가 더 느린 방출 속도를 초래하도록 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 방출 속도를 변경한다.
- [0086] [48] 항목 40 내지 47 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제 (S) 및 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편 (A)는 0.5 내지 100, 바람직하게는 10 내지 30, 더 바람직하게는 15 내지 25의 비 S / A (w / w)로 활성제 코팅 액체에 존재한다.
- [0087] [49] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 항-점착제를 더 포함한다.
- [0088] [50] 항목 49에 따른 방법에 있어서, 상기 항-점착제는 하기로부터 선택된다: 콜로이드 실리카 디옥사이드, 메조포러스 실리카, 글리세롤모노스테아레이트 (GMS), 스테아르산, 스테아르산마그네슘 및 탈크, 바람직하게는 메조포러스 실리카 또는 GMS, 더 바람직하게는 메조포러스 실리카.
- [0089] [51] 항목 49 또는 50에 따른 방법에 있어서, 상기 중합체 결합제 고체의 총 중량에 대해 활성제 코팅 액체는 0.1-50 wt.-%, 바람직하게는 1-30 wt.-%, 더 바람직하게는 10-20 wt.-%, 또는 5-50 wt.-% 항-점착제를 포함한다.
- [0090] [52] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 가소제를 더 포함한다.
- [0091] [53] 항목 52에 따른 방법에 있어서, 상기 가소제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 트리에틸 시트레이트 (TEC), 폴리에틸렌 글리콜, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 부틸 시트레이트, 폴리소르베이트, 1, 2-폴리프로필렌 글리콜 및 디부틸 세바케이트 (DBS).
- [0092] [54] 항목 52 또는 53에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 활성제 코팅 액체 내 중합체 결합제 고체의 총 중량에 대해 5-35 wt.-%, 바람직하게는 10-30 wt.-%, 더 바람직하게는 약 20-25 wt.-% 가소제를 포함한다.
- [0093] [55] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 유착 향상제를 포함한다.
- [0094] [56] 항목 55에 따른 방법에 있어서, 상기 유착 향상제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 28, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 폴리소르베이트 85, 폴록사머 124, 폴록사머 181, 폴록사머 188, 폴록사머 237, 폴록사머 331, 폴록사머 338 및 폴록사머 407, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리에톡실화된 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, 매크로골 15 하이드록시스테아레이트, 폴리옥실 15 하이드록시스테아레이트, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글리세라이드, D-α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노팔미테이트, 지방 알코올 예컨대 세틸 알코올 또는 올레일 알코올, 나트륨 글라이콜레이트, 나트륨 데(s)옥시콜레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 알킬 글리코사이드, 알킬 폴리글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 테실 말토시드, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol 90), 및 이들의 조합, 바람직하게는 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 및 85; 폴록사머, 예컨대 폴록사머 124, 181, 188, 237, 331, 338 및 407; 알킬 폴리글루코사이드 (예를 들어, 옥틸 글루코사이드 및 테실 말토시드); 또는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol 90); 더 바람직하게는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol 90).
- [0095] [57] 항목 55 또는 56에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체는 활성제 코팅 액체 내 지속 방출 중합체 결합제 고체의 총 중량에 대해 1-20 wt.-%, 바람직하게는 2-15 wt.-%, 더 바람직하게는 5-10 wt.-% 유착 향상제를 포함한다.
- [0096] [58] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 완충액 (완충액 염)은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 바람직하게는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편과 양립가능한 pH에서의 완충액, 대안적으로 바람직하게는 생리적 pH에서의 완충액인, 아세테이트 완충액, 시트레이트 완충액, 히스티딘 완충액, 석시네이트

완충액, 인산염 버퍼, 하이드록시메틸아미노메탄 (TRIS) 완충액, 및 이들의 조합.

- [0097] [59] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 고형 투약 형태는 펠릿, 비드, 구형체, 미니 구형체, 과립, 정제 또는 미니 정제, 바람직하게는 펠릿이다.
- [0098] [60] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 c) 후 약물 코팅은 0.5-300  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 0.5-100  $\mu\text{m}$ , 더 바람직하게는 1-50  $\mu\text{m}$ , 더욱 더 바람직하게는 1-30  $\mu\text{m}$ 의 평균 두께를 가진다.
- [0099] [61] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 c) 후 약물 코팅 및 건조된 고형 투약 형태는 0.01-25 wt.-%, 바람직하게는, 0.05-15 wt.-%, 더 바람직하게는 0.1-10 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.5-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.7-3 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.9-2.5 wt.-%의 적어도 하나의 항체 또는 그 것의 기능적 단편을 포함한다.
- [0100] [62] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 약물 코팅은 건조된 약물 코팅의 총 중량에 대하여 0.5-60 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편, 1-90 wt.-% 결합제, 0.001-70 wt.-% 완충액 및 0-20 wt.-% 항-점착제; 바람직하게는 5-50 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편, 10-90 wt.-% 결합제, 0.1-60 wt.-% 완충액 및 0-15 wt.-% 항-점착제; 더 바람직하게는 10-50 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편, 20-85 wt.-% 결합제, 0.1-60 wt.-% 완충액 및 0.5-10 wt.-% 항-점착제; 가장 바람직하게는 20-50 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편, 30-80 wt.-% 결합제, 1-60 wt.-% 완충액 및 0-8 wt.-% 항-점착제를 포함한다.
- [0101] [63] 단계 c) 후에 하기의 단계를 더 포함하는, 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법
- [0102] d) 스프레이 코팅, 바람직하게는 유동층 스프레이 코팅을 사용하여 지속 방출 코팅 액체로 단계 c)의 고형 투약 형태를 적층화함에 의해 지속 방출 코팅의 형태로 적어도 하나의 추가의 코팅을 적용하고, 그 다음 바람직하게는 유동층 또는 오븐을 사용하여 습식 층상 고형 투약 형태를 건조하는 단계.
- [0103] [64] 항목 63에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 지속 방출 폴리머를 포함한다: 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2 : 1 (예를 들어 Eudragit® NM 30D, Eudragit® NE 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D); 에틸셀룰로스 (예를 들어 Surelease® 또는 Aquacoat® ECD), 폴리비닐 아세테이트 (예를 들어 Kollicoat® SR 30D); 및 이들의 조합.
- [0104] [65] 항목 63 또는 64에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 d) 후 고형 투약 형태는 단계 d)의 고형 투약 형태에 비하여 1-35 wt.-%, 바람직하게는 2.5-25 wt.-%, 예를 들어 4.5-25 wt.-%, 5-20 wt.-%, 또는 10-20 wt.-%의 폴리머 중량 증가를 포함한다.
- [0105] [66] 항목 63 내지 65 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 지속 방출 코팅 액체의 총 중량에 대하여 0.1-20 wt.-%, 바람직하게는 1-15 wt.-%, 더 바람직하게는 2-10 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 5-10 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 6-9 wt.-%, 예를 들어 약 7-9 wt.-%, 약 6-8.5 wt.-%, 6.5-8 wt.-%, 약 7-7.5 wt.-%, 또는 약 8 wt.-% 지속 방출 폴리머를 포함한다.
- [0106] [67] 항목 63 내지 66 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 d)에서 건조하는 동안 유동층 또는 오븐은 40 내지 65°C, 바람직하게는 약 40 내지 60°C의 온도를 가진다.
- [0107] [68] 항목 63 내지 67 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 항-점착제를 더 포함한다.
- [0108] [69] 항목 63 내지 68 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 가소제를 더 포함한다.
- [0109] [70] 항목 63 내지 69 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 가소제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 트리에틸 시트레이트 (TEC), 폴리에틸렌 글리콜, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 부틸 시트레이트, 폴리소르베이트, 1, 2-폴리프로필렌 글리콜 및 디부틸 세바케이트 (DBS).
- [0110] [71] 항목 63 내지 70 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 지속 방출 코팅 액체 내 지속 방출 폴리머 고체의 총 중량에 대하여 5-35 wt.-%, 바람직하게는 10-30 wt.-%, 더 바람직하게는 약 20-25 wt.-% 가소제를 포함한다.

- [0111] [72] 항목 63 내지 71 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 유착 향상제를 포함한다.
- [0112] [73] 항목 63 내지 72 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 유착 향상제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 28, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 폴리소르베이트 85, 폴록사머 124, 폴록사머 181, 폴록사머 188, 폴록사머 237, 폴록사머 331, 폴록사머 338 및 폴록사머 407, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리에톡실화된 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, 매크로골 15 하이드록시스테아레이트, 폴리옥실 15 하이드록시스테아레이트, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글리세라이드, D- $\alpha$ -토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노팔미테이트, 지방 알코올 예컨대 세틸 알코올 또는 올레일 알코올, 나트륨 글라이콜레이트, 나트륨 데(s)옥시콜레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 알킬 글리코사이드, 알킬 폴리글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 테실 말토시드, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol 90), 및 이들의 조합, 바람직하게는 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 및 85; 폴록사머, 예컨대 폴록사머 124, 181, 188, 237, 331, 338 및 407; 알킬 폴리글루코사이드 (예를 들어, 옥틸 글루코사이드 및 테실 말토시드); 또는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol 90); 더 바람직하게는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol™ 90).
- [0113] [74] 항목 63 내지 73 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 지속 방출 코팅 액체 내 지속 방출 폴리머 고체의 총 중량에 대하여 1-20 wt.-%, 바람직하게는 2-15 wt.-%, 더 바람직하게는 5-10 wt.-% 유착 향상제를 포함한다.
- [0114] [75] 항목 63 내지 74 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 d) 동안 분무 코팅기에서 유입구 공기 온도는 65°C 이하, 바람직하게는 35-60°C이고 노즐에서 분무화 압력은 25 - 100 kPa이다.
- [0115] [76] 항목 63 내지 75 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 지속 방출 폴리머는 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D) 또는 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D) 또는 이들의 혼합물이고, 상기 습식 충상 고형 투약 형태는 35 내지 45°C, 바람직하게는 약 40°C, for 30분 내지 30시간, 바람직하게는 30분 내지 24시간 동안 유동층 또는 오븐에서 건조된다.
- [0116] [77] 항목 75에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 지속 방출 코팅 액체의 총 질량에 대하여 약 6-8.5 wt.-%, 바람직하게는 6.5 내지 8 wt.-%, 더 바람직하게는 약 7-7.5 wt.-%, 폴리머를 포함한다.
- [0117] [78] 항목 76 내지 77 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 스프레이 코팅 동안 유입구 공기 온도는 약 40°C이다.
- [0118] [79] 항목 76 내지 78 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 스프레이 코팅 동안 분무식 노즐에서 분무화 공기 압력은 약 25 내지 100 kPa, 바람직하게는 25 내지 50 kPa이다.
- [0119] [80] 항목 76 내지 79 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 d) 후 고형 투약 형태는 단계 d) 전의 고형 투약 형태에 대비하여 16.5-20 wt.-%, 바람직하게는 약 19 wt.-%의 폴리머 중량 증가를 포함하고 유착 향상제는 없다.
- [0120] [81] 항목 76 내지 79에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 지속 방출 코팅 액체 내 지속 방출 폴리머 고체의 총 중량에 대하여 5-10 wt.-% 유착 향상제를 포함한다.
- [0121] [82] 항목 81에 따른 방법에 있어서, 상기 유착 향상제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 28, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 폴리소르베이트 85, 폴록사머 124, 폴록사머 181, 폴록사머 188, 폴록사머 237, 폴록사머 331, 폴록사머 338 및 폴록사머 407, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리에톡실화된 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, 매크로골 15 하이드록시스테아레이트, 폴리옥실 15 하이드록시스테아레이트, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글리세라이드, D- $\alpha$ -토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노팔미테이트, 지방 알코올 예컨대 세틸 알코올 또는 올레일 알코올, 나트륨 글라이콜레이트, 나트륨 데(s)옥시콜레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 알킬 글리코사이드, 알킬 폴리글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 테실 말토시드, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어

Lauroglycol™ 90), 및 이들의 조합, 바람직하게는 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 및 85; 폴록사며, 예컨대 폴록사며 124, 181, 188, 237, 331, 338 및 407; 알킬 폴리글루코사이드 (예를 들어, 옥틸 글루코사이드 및 테실 말토시드); 또는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol™ 90); 더 바람직하게는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol™ 90).

- [0122] [83] 항목 81 또는 82에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 d) 후 고형 투약 형태는 단계 d) 전 고형 투약 형태에 대비하여 3-10 wt.-%, 바람직하게는 약 5-20 wt.-%, 지속 방출 코팅의 폴리머 중량 증가를 포함한다.
- [0123] [84] 항목 81 내지 83 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 습식 고형 투약 형태는 약 40°C에서 건조된다.
- [0124] [85] 항목 81 내지 84 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅은 항-점착제를 더 포함한다.
- [0125] [86] 항목 85에 따른 방법에 있어서, 상기 항-점착제는 메조포러스 실리카이다.
- [0126] [87] 항목 85 또는 86에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅은 지속 방출 코팅 액체 내 지속 방출 폴리머 고체의 총 중량에 대하여 5-25 wt.-%, 바람직하게는 약 10 wt.-% 항-점착제를 포함한다.
- [0127] [88] 항목 76 내지 87 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅은 가소제를 더 포함하고, 상기 가소제는 바람직하게는 DBS 또는 TEC, 더 바람직하게는 TEC이다.
- [0128] [89] 항목 88에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅은 지속 방출 코팅 액체 내 지속 방출 폴리머 고체의 총 중량에 대하여 5-35 wt.-%, 바람직하게는 15-25 wt.-%, 더 바람직하게는 약 20 wt.-% 가소제를 포함한다.
- [0129] [90] 항목 63 내지 75 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 지속 방출 폴리머는 에틸셀룰로스 수성 분산물이고, 습식 층상 고형 투약 형태는 55 내지 65°C, 바람직하게는 약 60°C에서, 최대 30시간, 바람직하게는 30분 내지 24시간, 더 바람직하게는 약 30분 내지 24시간 건조된다.
- [0130] [91] 항목 90에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 지속 방출 코팅 액체의 총 질량에 대하여 (w/w) 6-9 wt.-%, 바람직하게는 약 8 wt.-% 폴리머를 포함한다.
- [0131] [92] 항목 90 또는 91에 따른 방법에 있어서, 상기 스프레이 코팅 동안 유동층 코팅기가 사용되고, 유입구 공기 온도는 바람직하게는 약 55 내지 60°C이다.
- [0132] [93] 항목 90 내지 92 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 스프레이 코팅 동안 분무식 노즐에서 분무화 공기 압력은 25 내지 100 kPa, 바람직하게는 약 25 내지 50 kPa이다.
- [0133] [94] 항목 90 내지 93 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 d) 후 고형 투약 형태는 단계 d) 전 고형 투약 형태에 대비하여 3-30 wt.-%, 바람직하게는 약 15-25 wt.-% 지속 방출 코팅의 폴리머 중량 증가를 포함하고 유착 향상제는 없다.
- [0134] [95] 항목 90 내지 94 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅 액체는 지속 방출 코팅 액체 내 지속 방출 폴리머 고체의 총 중량에 대하여 5 내지 15 wt.-%, 바람직하게는 약 10 wt.-% 유착 향상제를 포함한다.
- [0135] [96] 항목 95에 따른 방법에 있어서, 상기 유착 향상제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 28, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 폴리소르베이트 85, 폴록사며 124, 폴록사며 181, 폴록사며 188, 폴록사며 237, 폴록사며 331, 폴록사며 338 및 폴록사며 407, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리에톡실화된 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, 매크로골 15 하이드록시스테아레이트, 폴리옥실 15 하이드록시스테아레이트, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글리세라이드, D-α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노팔미테이트, 지방 알코올 예컨대 세틸 알코올 또는 올레일 알코올, 낫트륨 글라이콜레이트, 낫트륨 데(s)옥시콜레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 알킬 글리코사이드, 알킬 폴리글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 테실 말토시드, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol™ 90), 및 이들의 조합, 바람직하게는 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 및 85; 폴록사며, 예컨대 폴록사며 124, 181, 188, 237, 331, 338 및 407; 알킬 폴리글루코사이드 (예를 들어, 옥틸 글루코사이드 및 테실 말토시드); 또는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol™ 90); 더 바람직하게는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol™ 90).
- [0136] [97] 항목 95 또는 96 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 d) 후 고형 투약 형태는 단계 d) 전 고형

투약 형태에 대비하여 3-20 wt .-%의 폴리머 중량 증가를 포함한다.

- [0137] [98] 항목 95 내지 97 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 습식 고형 투약 형태는 30분 내지 24시간 동안, 바람직하게는 30분 내지 10시간 동안 약 60°C에서 건조된다.
- [0138] [99] 항목 90 내지 98 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅은 가소제를 더 포함한다.
- [0139] [100] 항목 99에 따른 방법에 있어서, 상기 가소제는 TEC 또는 DBS, 바람직하게는 DBS이다.
- [0140] [101] 항목 90 내지 100 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지속 방출 코팅은 지속 방출 코팅 액체 내 지속 방출 폴리머 고체의 총 중량에 대하여 5-35 wt .-%, 바람직하게는 10-25 wt .-%, 더 바람직하게는 약 25 wt .-% 가소제를 포함한다.
- [0141] [102] 항목 40 내지 101 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 약물 코팅 내 지속 방출 코팅, 또는 지속 방출 중합체 결합제는 적어도 하나의 항체 또는 이의 단편의 방출 프로파일을 일으키고, 여기서 고형 투약 형태 내 적어도 하나의 항체 또는 이의 단편의 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%의 실질적으로 일정한 방출 속도를 갖는 지속 방출은 연속적 진탕 하에서 수용액 내에 고형 투약 형태를 계속해서 침지시에 4-30시간, 바람직하게는 8-24시간, 더 바람직하게는 16-24시간, 더욱 더 바람직하게는 24시간에 걸쳐 달성된다.
- [0142] [103] 항목 40 내지 102 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 d) 후 고형 투약 형태의 총 중량에 대하여 지속 방출 코팅의 양, 또는 약물 코팅의 총 중량에 대하여 약물 코팅 내 지속 방출 중합체 결합제의 양은 지속 방출 코팅의 더 높은 양 또는 약물 코팅 내 지속 방출 중합체 결합제의 더 높은 양이 보다 느린 방출 속도를 초래하도록 고형 투약 형태로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 방출 속도와 직접적으로 상관된다.
- [0143] [104] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 a)에서 활성제 코팅 액체 및/또는 단계 d)에서 지속 방출 코팅 액체는 적어도 하나의 계면활성제를 포함한다.
- [0144] [105] 항목 104에 따른 방법에 있어서, 상기 활성제 코팅 액체 및/또는 지속 방출 코팅 액체는 0.005 내지 2.0 wt .-%, 0.01 내지 1 wt .-%, 더 바람직하게는 0.05 내지 0.8 wt .-%, 더욱 더 바람직하게는 약 0.1 내지 0.5 wt .-% 계면활성제를 포함한다.
- [0145] [106] 항목 104 또는 105에 따른 방법에 있어서, 상기 계면활성제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 28, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 폴리소르베이트 85, 폴록사며 124, 폴록사며 181, 폴록사며 188, 폴록사며 237, 폴록사며 331, 폴록사며 338 및 폴록사며 407, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리에톡실화된 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, 매크로골 15 하이드록시스테아레이트, 폴리옥실 15 하이드록시스테아레이트, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글리세라이드, D-α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노팔미테이트, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 나트륨 글라이콜레이트, 나트륨 데(s)옥시콜레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 알킬 글리코사이드, 알킬 폴리글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 데실 말토시드, 및 이들의 조합.
- [0146] [107] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 단계 a)에서 활성제 코팅 액체 및/또는 단계 d)에서 지속 방출 코팅 액체는 산화방지제, 휴멕틴트, 보호성 콜로이드, 염료, 충전제, 프로테아제 억제제, 투과 증강제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 추가의 부형제를 포함한다.
- [0147] [108] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 고형 투약 형태는 단일 단위 용량으로 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 치료적으로 효과적인 용량의 투여를 허용하는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 양을 포함한다.
- [0148] [109] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 기능적 항체 단편은 Fab 단편, F(ab')2 단편, Fab' 단편, scFv, dsFv, VH, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, Fc 융합 단백질 또는 미니바디이다.
- [0149] [110] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 하기로부터 선택된다: 종양 괴사 인자 알파 (TNF α)에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, α4β7 인테그린에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, CD3, CD4 또는 CD20에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, 인터류킨 6 (IL-6), 인터류킨 12 (IL-12), 인터류킨 13 (IL-13), 인터류킨 23 및 그것의 수용체에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, CXCL10/IP-10에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, 및 p40 단백질 서브유닛에 특이적

인 항체 및 그것의 기능적 단편.

- [0150] [111] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 항체 또는 그것의 기능적 단편은 크론병 또는 궤양성 대장염 같은 염증성 장 질환 (IBD)의 치료에 사용하기에 적합하다.
- [0151] [112] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 하기로부터 선택된다: 인플릭시맙, 아달리무맙, 에타네르셉트, 세르톨리주맙 폐골, 골리무맙, 비실리주맙, 엘델루맙, 아브릴루맙, 카나키누맙, 토실리주맙, 우스테키누맙, 나탈리주맙, 에트롤리주맙, 프릴릭시맙, 베돌리주맙 및 그것의 기능적 단편; 최초로 출원된 바와 같이 PCT/EP2017/056218의 청구항 2, PCT/EP2017/056246의 청구항 2, PCT/EP2017/056237의 청구항 2 및/또는 PCT/EP2017/056227의 청구항 2에서 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 상보성-결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및/또는 중쇄 가변 도메인을 갖는 항-TNF  $\alpha$  항체 또는 그것의 기능적 단편; 최초로 출원된 바와 같이 PCT/EP2017/056218의 청구항 4, PCT/EP2017/056246의 청구항 5 및 6, PCT/EP2017/056237의 청구항 5 및 6 및/또는 PCT/EP2017/056227의 청구항 4에 따른 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 및/또는 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는 항-TNF  $\alpha$  항체 또는 그것의 기능적 단편; 및 이들의 조합.
- [0152] [113] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 항체 또는 그것의 기능적 단편은 TNF  $\alpha$ 에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편으로부터 선택된다.
- [0153] [114] 항목 113에 따른 방법에 있어서, 상기 TNF  $\alpha$ 에 특이적인 항체 또는 그것의 기능적 단편은 하기로부터 선택된다: 인플릭시맙, 아달리무맙, 에타네르셉트, 세르톨리주맙 폐골, 골리무맙 및 그것의 기능적 단편;
- [0154] 최초로 출원된 바와 같이 PCT/EP2017/056218의 청구항 2, PCT/EP2017/056246의 청구항 2, PCT/EP2017/056237의 청구항 2 및/또는 PCT/EP2017/056227의 청구항 2에서 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 상보성-결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및/또는 중쇄 가변 도메인을 갖는 항-TNF  $\alpha$  항체 또는 그것의 기능적 단편; 최초로 출원된 바와 같이 PCT/EP2017/056218의 청구항 4, PCT/EP2017/056246의 청구항 5 및 6, PCT/EP2017/056237의 청구항 5 및 6 및/또는 PCT/EP2017/056227의 청구항 4에 따른 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 및/또는 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는 항-TNF  $\alpha$  항체 또는 그것의 기능적 단편; 및 이들의 조합.
- [0155] [115] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 단계 a) 및 c) 동안 임의의 시간에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 온도는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 용융 온도 ( $T_m$ )보다 낮다.
- [0156] [116] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 단계 a) 및 c) 동안 임의의 시간에서 항체 또는 그것의 기능적 단편의 온도는  $65^{\circ}\text{C}$  보다 낮고, 바람직하게는  $60^{\circ}\text{C}$  이하, 더 바람직하게는  $55^{\circ}\text{C}$  이하, 더 바람직하게는 약 45 내지  $50^{\circ}\text{C}$ 이다.
- [0157] [117] 항목 63 내지 116 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 단계 d)는  $65^{\circ}\text{C}$  이하, 바람직하게는  $60^{\circ}\text{C}$  이하의 온도에서 수행된다.
- [0158] [118] 항목 63 내지 117 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 단계 d)는 고형 투약 형태 내 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 용융 온도 ( $T_m$ )보다 낮은 온도에서 수행된다.
- [0159] [119] 항목 63 내지 116 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 단계 a) 및 d) 동안 임의의 시간에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 온도는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 용융 온도 ( $T_m$ )보다 낮다.
- [0160] [120] 항목 63 내지 119 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 단계 d) 동안 에틸셀룰로스 수성 분산물이 사용되고 단계 d)는  $65^{\circ}\text{C}$  미만, 바람직하게는  $60^{\circ}\text{C}$  이하의 온도에서 수행된다.
- [0161] [121] 항목 63 내지 119 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 단계 d) 동안 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D) 또는 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D) 또는 이들의 혼합물 수성 분산물이 사용되고 단계 d)는  $55^{\circ}\text{C}$  미만, 바람직하게는  $50^{\circ}\text{C}$  이하, 더 바람직하게는  $45^{\circ}\text{C}$  이하의 온도에서 수행된다.
- [0162] [122] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 고형 투약 형태는 지속 방출 투약 형태로, 연속적

진탕 하에서 수용액 내에 고형 투약 형태를 계속해서 침지시에 적어도 5시간, 바람직하게는 적어도 10시간, 더 바람직하게는 적어도 12시간, 더욱 더 바람직하게는 적어도 15시간, 더욱 더 바람직하게는 적어도 20시간, 가장 바람직하게는 적어도 24시간의 기간에 걸쳐 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 지속 방출을 협용한다.

- [0163] [123] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 단계 c)에서 건조 후, 또는 지속 방출 코팅의 형태에서 적어도 하나의 추가의 코팅이 단계 d)로 적용되는 경우 단계 d) 후, 고형 투약 형태에서의 수분은 각각 단계 c) 후 또는 단계 d) 후의 고형 투약 형태의 총 중량에 대하여 10 wt.-% 미만, 바람직하게는 8 wt.-% 미만, 더 바람직하게는 5 wt.-% 미만, 더욱 더 바람직하게는 3 wt.-% 미만, 더욱 더 바람직하게는 1.5 wt.-% 미만 가장 바람직하게는 1 wt.-% 미만이다.
- [0164] [124] 상기 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 고형 투약 형태는 경구 투여를 위해 의도된다.
- [0165] [125] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 단계 c) 후, 또는 지속 방출 코팅의 형태에서 적어도 하나의 추가의 코팅이 단계 d)로 적용되는 경우 단계 d) 후, 지속 방출 코팅의 형태에서 적어도 하나의 추가의 코팅을 적용하는 단계, 및 여기서 상기 고형 투약 형태는 경구 투여를 위한 것이다.
- [0166] [126] 항목 125에 따른 방법에 있어서, 상기 지연 방출 코팅은 스프레이 코팅, 바람직하게는 유동층 스프레이 코팅에 의해 적용된다.
- [0167] [127] 항목 125 또는 126에 따른 방법에 있어서, 상기 지연 방출 코팅은 pH-의존적으로 봉해하는 코팅 물질; 시간-의존적으로 봉해하는 코팅 물질; 장내 환경에서 효소적 촉발자에 기인하여 봉해하는 코팅 물질; 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 포함한다.
- [0168] [128] 항목 127에 따른 방법에 있어서, 여기서
- [0169] - pH-의존적으로 봉해하는 코팅 물질은 폴리 비닐 아세테이트 프탈레이트; 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트; 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 HP-50, HP-55 또는 HP-55S; 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트; 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트 (HPMCAS); 폴리(메타크릴산, 에틸 아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L100-55, Eudragit® L30D-55); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L-100, Eudragit® L12.5); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S-100, Eudragit® S12.5, Eudragit® FS30D), 및 이들의 조합으로부터 선택되고;
- [0170] - 시간-의존적으로 봉해하는 코팅 물질은 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2 : 1 (예를 들어 Eudragit® NM 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D); ; 에틸셀룰로스 (예를 들어 Surelease® 또는 Aquacoat® ECD); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D); 폴리비닐 아세테이트 (예를 들어 Kollicoat® SR 30D); 및 이들의 조합으로부터 선택되고; 그리고
- [0171] - 장내 환경에서 효소적 촉발자에 기인하여 봉해하는 코팅 물질은 콘드로이틴 설페이트; 사이클로덱스트린; 펙틴; 구아르 검; 키토산; 이눌린; 락툴로스; 라피노오스; 스타키오스; 알기네이트; 텍스트란; 크산탄 검; 로커스트 빙 검; 아라비노갈락탄; 아밀로스; 폴루란; 카라기난; 스클레로글루칸; 키틴; 커듀란; 레반; 아밀로펙틴; 전분; 저항성 전분; 아조 결합 할피 박테리아에 의해 분해된 아조 화합물; 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0172] [129] 항목 125 내지 128 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지연 방출 코팅은 pH-의존적으로 봉해하는 적어도 하나의 코팅 물질과 장내 환경에서 효소적 촉발자에 기인하여 봉해하는 적어도 하나의 코팅 물질의 조합을 포함한다.
- [0173] [130] 항목 125 내지 129 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지연 방출 코팅은 적어도 하나의 장용성 중합체, 바람직하게는 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (예를 들어 Eudragit® S)와, 콘드로이틴 설페이트, 사이클로덱스트린, 키토산, 텍스트란, 아라비노갈락탄, 아밀로스, 폴루란, 카라기난, 스클레로글루칸, 키틴, 커듀란, 레반, 아밀로펙틴, 전분, 저항성 전분, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 다당류, 바람직하게는 저항성 전분의 조합을 포함한다.
- [0174] [131] 항목 125 내지 130 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지연 방출 코팅은 i) pH 8로 조정된 부분적으로 중화된 장용성 중합체, 예를 들어 pH 8로 조정된 부분적으로 중화된 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트 1:2 (Eudragit® S)를 포함하고, 완충액 염을 함유하는 내부 코팅, 및 ii) 적어도 하나의 장용성 중합체, 바

람직하게는 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S), 및 콘드로이틴 설페이트, 사이클로덱스트린, 키토산, 텍스트란, 아라비노갈락탄, 아밀로스, 폴루란, 카라기난, 스클레로글루칸, 키틴, 커듀란, 레반, 아밀로펙틴, 전분, 저항성 전분, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 다당류, 바람직하게는 저항성 전분의 조합을 포함하는 외부 코팅을 포함한다.

- [0175] [132] 항목 130 또는 131에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 성분, 예를 들어 적어도 하나의 장용성 중합체, 바람직하게는 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (예를 들어 Eudragit® S)와 콘드로이틴 설페이트, 사이클로덱스트린, 키토산, 텍스트란, 아라비노갈락탄, 아밀로스, 폴루란, 카라기난, 스클레로글루칸, 키틴, 커듀란, 레반, 아밀로펙틴, 전분, 저항성 전분, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 다당류, 바람직하게는 저항성 전분의 조합은, 예를 들어 스프레이 코팅, 바람직하게는 유동층 스프레이 코팅에 의해 고형 투약 형태에 적용되는 유기 용매, 유기 용매의 혼합물 또는 적어도 하나의 유기 용매와 물의 혼합물에 분산된다.
- [0176] [133] 항목 132에 따른 방법에 있어서, 상기 조합은 적어도 하나의 다당류의 수성 재-분산물과 유기 용매에 용해된 장용성 중합체를 혼합함에 의해 제조된 적어도 하나의 유기 용매와 물의 혼합물에 분산된다
- [0177] [134] 항목 125 내지 133 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 지연 방출 코팅은 스프레이 코팅, 바람직하게는 유동층 스프레이 코팅에 의해 적용된다.
- [0178] [135] 항목 125 내지 134 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 말단 회장, 회장결장 영역, 상행 결장, 횡행 결장 또는 하행 결장에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 표적 방출을 개시하기 위한 지연 방출 코팅을 포함한다.
- [0179] [136] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 이량체 및 다른 응집체로서 고형 투약 형태에 존재하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 총 함량의 분획은 15%, 바람직하게는 12%, 더 바람직하게는 10%, 더욱 더 바람직하게는 8%, 더욱 더 바람직하게는 7%, 더욱 더 바람직하게는 5%, 더욱 더 바람직하게는 3%, 2%, 또는 1.5% 초과로, 활성제 코팅 액체에 항체 또는 그것의 기능적 단편을 부가하는 시간에서 이량체 및 다른 응집체로 존재하는 총 항체 또는 그것의 기능적 단편의 분획을 초과하지 않는다.
- [0180] [137] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 전장 항체의 단편 또는 그것의 기능적 단편으로 고형 투약 형태에 존재하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 총 함량의 분획은 활성제 코팅 액체에 항체 또는 그것의 기능적 단편을 부가하는 시간에 비교하여 실질적으로 증가하지 않는다.
- [0181] [138] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 전장 항체의 단편 또는 그것의 기능적 단편으로 고형 투약 형태에 존재하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 총 함량의 분획은 15%, 바람직하게는 12%, 더 바람직하게는 10%, 더욱 더 바람직하게는 8%, 더욱 더 바람직하게는 7%, 더욱 더 바람직하게는 5%, 더욱 더 바람직하게는 3%, 2%, 또는 1.5% 초과로, 활성제 코팅 액체에 항체 또는 그것의 기능적 단편을 부가하는 시간에서 전장 항체의 단편 또는 그것의 기능적 단편으로 존재하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 총 함량의 분획을 초과하지 않는다.
- [0182] [139] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 고형 투약 형태는 즉시 방출 약물 코팅을 포함하여, 연속적 진탕 하에서 수용액 내에, 최외부 코팅으로 약물 코팅을 갖는, 고형 투약 형태를 계속해서 침지하는 1시간 이내에 약물 코팅으로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더 바람직하게는 적어도 90%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 99%의 회수를 허용한다.
- [0183] [140] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 약물 코팅 내 중합체 결합제는 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하여, 연속적 진탕 하에서 수용액 내에 고형 투약 형태를 계속해서 침지하는 4시간, 또는 6시간, 또는 8시간, 또는 10시간, 또는 12시간, 또는 14시간, 또는 16시간, 또는 18시간, 또는 20시간, 또는 22시간, 또는 24시간, 또는 26시간, 또는 28시간, 또는 30시간, 등 이내에 약물 코팅으로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 적어도 40%, 바람직하게는 적어도 50 %, 더 바람직하게는 적어도 60%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 85 %, 더욱 더 바람직하게는 적어도 90 %, 더욱 더 바람직하게는 적어도 93 %, 가장 바람직하게는 적어도 95%의 회수를 허용한다.
- [0184] [141] 이전의 항목 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은, 바람직하게는 인간 환자의 경구 투여에 대해 적합한 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 총량을 포함한, 다중미립자 약물 전달 시스템, 예

를 들어 샤프트/스틱 팩, 스트로우 디바이스 (XStraw®), 정제/미니 정제 또는 캡슐을 제공하는 단계를 더 포함한다.

[0185] [142] 항목 1 내지 141 중 어느 하나의 방법에 의해 얻어질 수 있는 고형 투약 형태.

[0186] [143] 위장 질환, 바람직하게는 IBD, 결장직장암, 소장 암, 소아지방변증, 위장 감염 (예를 들어 클로스트리듐 디피실레 감염), 더 바람직하게는 IBD의 국소 치료에 사용하기 위한 항목 142에 따른 고형 투약 형태.

[0187] [144] 항목 143에 따라 사용하기 위한 고형 투약 형태에 있어서, 상기 IBD는 크론병 또는 궤양성 대장염이다.

[0188] [145] 환자의 말단 회장, 회장결장 영역, 상행 결장, 횡행 결장 또는 하행 결장에서 국소 치료에 사용하기 위한 항목 142 내지 144 중 어느 하나에 따른 고형 투약 형태.

[0189] [146] 항목 1 내지 141 중 어느 하나의 방법에 의해 얻어질 수 있는 각각의 고형 투약 형태인 다중 고형 투약 형태를 포함하는 다중미립자 약물 전달 시스템으로, 상기 다중미립자 약물 전달 시스템은 바람직하게는 샤프트/스틱 팩, 스트로우 디바이스 (XStraw®), 캡슐, 또는 정제/미니 정제이다.

[0190] [147] 복수의 고형 투약 형태 단위를 포함하는 다중미립자 약물 전달 시스템으로, 각각의 고형 투약 형태 단위는 i) 불활성 코어 단위, 및 ii) 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합체, 및 선택적으로 항-점착제 및/또는 계면활성제를 포함하는 약물 코팅을 포함하고, 그리고 각각의 고형 투약 형태 단위는 바람직하게는 사전결정된 축 및 동일한 사전결정된 단면 프로파일을 가지고, 여기서 이들 고형 투약 형태 단위의 수에 의한 적어도 80%, 바람직하게는 90%, 더 바람직하게는 95%는 0.7 내지 1.7 사이의 중앙 종횡비를 가지고, 상기 종횡비는 최소 단면 치수로 나누어진 사전결정된 축을 따른 고형 투약 형태 단위 길이로 정의된다.

[0191] [148] 항목 147에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 상기 중앙 종횡비는 0.8 이사, 바람직하게는 0.9 이상, 및 1.6 이하, 바람직하게는 1.5 이하, 더 바람직하게는 1.4, 더욱 더 바람직하게는 1.3 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.2 이하, 가장 바람직하게는 약 1이다.

[0192] [149] 항목 147 또는 148에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 상기 고형 투약 형태 단위는 0.9 미만, 바람직하게는 0.8 미만, 더 바람직하게는 0.7 미만, 더욱 더 바람직하게는 0.6 미만, 가장 바람직하게는 0.5 미만의 종횡비의 범위를 가진다.

[0193] [150] 항목 147 내지 149 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 상기 고형 투약 형태 단위로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편 중 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 93%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 98%의 회수를 허용한다.

[0194] [151] 항목 147 내지 150 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 연속적 진탕 (즉시 방출) 하에서 수용액 내 고형 투약 형태를 계속해서 침지하는 30분, 또는 1시간, 또는 2시간 내에 상기 고형 투약 형태 단위로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편 중 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 93%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 98%의 회수를 허용한다.

[0195] [152] 항목 147 내지 150 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 상기 다중미립자 약물 전달 시스템으로 구성된 고형 투약 형태 단위는 지속 방출 고형 투약 형태 단위이다.

[0196] [153] 항목 150 또는 152 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 연속적 진탕 (즉시 방출) 하에서 수용액 내 고형 투약 형태를 계속해서 침지하는 4시간, 또는 6시간, 또는 8시간, 또는 10시간, 또는 12시간, 또는 14시간, 또는 16시간, 또는 18시간, 또는 20시간, 또는 22시간, 또는 24시간, 또는 26시간, 또는 28시간, 또는 30시간, 또는 32시간, 또는 34시간, 또는 36시간, 등 내에 상기 고형 투약 형태 단위로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편 중 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 93%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 98%의 회수를 허용한다.

[0197] [154] 항목 147 내지 153 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 상기 고형 투약 형태 단위는 스프레이 코팅에 의해 불활성 코어 단위에 적용되는 약물 코팅 내 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합체를 포함한다.

- [0198] [155] 항목 147 또는 154 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 상기 고형 투약 형태 단위는 지속 방출 코팅의 형태에 적어도 하나의 추가의 코팅을 포함하고, 여기서 상기 지속 방출 코팅은 바람직하게는 항목 64 내지 75 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 특성을 가진다.
- [0199] [156] 항목 147 또는 155 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 상기 고형 투약 형태 단위는 항목 1 내지 141 중 어느 하나의 방법에 따른 약물 적층화에 의해 제조된 고형 투약 형태이다.
- [0200] [157] 항목 147 내지 156 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 상기 다중미립자 약물 전달 시스템은 압축, 캡슐화에 의해 다중 고형 투약 형태 단위로부터 제조된다.
- [0201] [158] 항목 147 내지 157 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 상기 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 항목 109-114 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고; 및/또는 상기 완충액은 항목 58에서 정의된 바와 같고; 및/또는 상기 적어도 하나의 중합체 결합제는 항목 36-37 및 46-48 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, 및/또는 상기 선택적인 향-첨착제 및/또는 계면활성제 및/또는 추가의 첨가제는 항목 49-50, 52-53, 55-56 및 106 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0202] [159] 항목 147 내지 158 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 상기 단일 투약 형태 단위는 항목 61, 62 및 108 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 특성을 가진다.
- [0203] [160] 항목 147 내지 159 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템에 있어서, 상기 다중미립자 약물 전달 시스템 또는 개별 고형 투약 형태 단위는 추가의 코팅으로 적용된 지연 방출 코팅을 더 포함하고, 상기 지연 방출 코팅은 바람직하게는 항목 126 내지 135 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0204] [161] 항목 147 내지 160 중 어느 하나에 따른 다중미립자 약물 전달 시스템으로 구성된 단일 투약 형태 단위로 구성되는 고형 투약 형태.

### 도면의 간단한 설명

- [0205] 도 1: 코팅 혼탁액의 조성을 요약 및 아달리무맙에 대한 공정 효과. 5 mg/mL 아달리무맙을 함유하는 HPMC-Syloid® 244 FP 혼탁액에서 아달리무맙에 대한 일부 공정 변수의 효과는 총 단백질 함량, 응집 및 단편화의 관점에서 평가되었다 (도 1A-C). 양성 대조군 (1.0 mg/mL 표준)에 비교하여 이량체 함량 (도 1B)에서의 유의미한 증가는 공정 동안 수집된 샘플에 대해 관측되지 않았다. 유사하게 단편의 유의미한 증가는 양성 대조군에 비교하여 나타나지 않았다 (도 1C).
- 도 2: 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 HPMC 층상 미세결정성 (실시예 1) 및 수크로스 펠릿 (실시예 2)으로부터 아달리무맙 방출을 도시한다. 시트레이트-TRIS pH 7 용해 완충액에서 회수된 단백질은 총 단백질 결정에 의해 정량화된다. 완전한 아달리무맙 방출은 양 사례에서 매우 빠르게 도달되었다. 3회 측정의 평균 및 표준 편차가 도시되었다.
- 도 3: (A)는 HPLC-SEC에 의해 경시적으로 결정된 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 HPMC-층상 펠릿으로부터 방출된 아달리무맙의 단량체 함량에 대한 상대적인 이량체를 도시한다. 양성 대조군에 비교하여 이량체 함량에서의 유의미한 증가는 아달리무맙 장입 및 초기 농도 (실시예 3, 4 및 5)에 무관하게 용해시 관측되지 않았다. 코팅 혼탁액 및 표적 장입에서 아달리무맙의 농도는 다변하였다. (B)는 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 경시적으로 방출된 아달리무맙의 상대적인 단편화 프로파일을 도시한다. 실시예 3, 4 및 5에 대하여 양성 대조군에 비교하여 상당한 단편화는 관측되지 않았다.
- 도 4: (A)는 증가된 아달리무맙 농도로 제조된 코팅 혼탁액의 조성을 도시한다. (B)는 상이한 코팅 혼탁액 (실시예 14, 실시예 15, 실시예 16 및 실시예 17)으로 층상화된 펠릿으로부터 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 코팅된 펠릿으로부터 아달리무맙 방출을 도시한다. (C)는 아달리무맙 표준에 비교하여 실시예 14 펠릿으로부터 용해 샘플의 상대적인 아달리무맙 응집 및 단편화 프로파일을 도시한다.
- 도 5: 아달리무맙 코팅된 펠릿의 Eudragit® RS 30D 코팅. (A) 배치 요약. (B)는 즉시 방출 아달리무맙 층상 펠릿 (비교예 1)에 비교하여 시트레이트-TRIS pH 7 완충액에서 Eudragit® RS 30D 코팅된 펠릿 (실시예 6, 7 및 8)으로부터 아달리무맙 방출을 도시한다. 결과는 상응하는 표준 편차와 함께 3회 반복의 평균으로 표현된다. (C)는 아달리무맙 표준에 비교하여 실시예 8 펠릿으로부터 용해 샘플의 상대적인 아달리무맙 응집 및 단편화 프로파일을 도시한다.
- 도 6: (A) 에틸셀룰로스 코팅된 아달리무맙 펠릿의 배치 요약. (B)는 DBS (소수성 가소제) 코팅된 펠릿 및 TEC

(폴리머 고체에 기초한, 25 wt.-%) 코팅된 펠릿을 도시하고, 둘 모두는 약 17% 폴리머 중량 증가로 코팅되었다. 가소제로서 DBS (실시예 10)에 의한 TEC (실시예 9)의 대체는 펠릿 상에 적용된 동일한 양의 폴리머에 대해 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 아주 느린 아달리무맙 방출로 이어진다. (C)는 실시예 9 및 실시예 10 코팅된 펠릿으로부터 용해 샘플의 상대적인 아달리무맙 응집 및 단편화 프로파일을 도시한다. 사용된 가소제에 무관하게, 아달리무맙 표준에 비교하여 용해 샘플로부터 아달리무맙에서 응집체 및 단편에서의 유의미한 증가는 관찰되지 않았다.

도 7: (A) 유착 향상제가 있고 없는 Eudragit® RS 30D 코팅된 펠릿의 배치 요약. (B) 도시한 바와 같이 유착 향상제 Lauroglycol™ 90의 첨가 (실시예 12)는, 보다 낮은 폴리머 중량 증가 (실시예 6, 도 7B)로도, 유착 향상제 없는 코팅에 비교하여 아달리무맙 지속된 방출 프로파일을 현저하게 개선했다.

도 8: (A) 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 1, 2.5시간 및 24시간 동안 60°C에서 건조된/경화된 Lauroglycol™ 90을 포함하는 에틸셀룰로스 코팅된 펠릿으로부터 아달리무맙 방출. (B) 아달리무맙 표준에 비교하여 실시예 11 코팅된 펠릿으로부터 용해 샘플의 상대적인 아달리무맙 응집 및 단편화 프로파일. 최대 24 시간 경화 (건조) 단계를 포함하는, 처리 조건 또는 에틸셀룰로스의 제형에 Lauroglycol™의 첨가는 용해 후 수집된 샘플에서 형성된 응집체 또는 단편에서 유의미한 증가를 초래하지 않았다 (도 8B).

도 9: (A) 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 실시예 8 (Eudragit® RS 30D 코팅된 펠릿)의 용해 동안 회수된 아달리무맙으로부터 ELISA 분석. (B) 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 실시예 13 (21.67% 폴리머 Aquacoat® ECD 체중 증가 코팅된 펠릿)의 용해 동안 회수된 아달리무맙으로부터 ELISA 분석. 도 9A-B는 아달리무맙 완전성이 유지되고 아달리무맙은 TNF $\alpha$ 에 결합할 수 있다는 것을 도시한다. 비교 이유로 총 단백질 정량화 (B) 및 ELISA (E)의 결과가 도 9A-B에 제시되어 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0206]

본 발명은 i) 불활성 코어 단위; 및 ii) 약물 적층화에 의해 불활성 코어 단위 상에 침착된, 활성제로서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합제를 포함하는 약물 코팅을 포함하는 고형 투약 형태를 제조하기 위한 방법에 관한 것으로; 상기 방법은 a) 수용액 또는 혼탁액으로, 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합제를 포함하는 활성제 코팅 액체를 제조하는 단계; b) 스프레이 코팅, 바람직하게는 유동층 스프레이 코팅을 사용하여 활성제 코팅 액체로 불활성 코어 단위를 적층화하는 단계; 및 c) 습식 약물 층상 불활성 코어 단위를, 단계 b)와 동시에 또는 단계 b)가 완료된 후 건조시켜 건조된 고형 투약 형태를 생성하는 단계를 포함한다.

[0207]

본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "고형 투약 형태"는 "고체 약제학적 투약 형태" 또는 "고형 투약 형태로 제형화된 약제학적 조성물"과 동등한 것으로 이해될 수 있고, 예를 들어 펠릿, 캡슐, 과립, 정제, 미니 정제 및 기타 동종의 것을 포함한다. 본 발명의 일 구현예에서 고형 투약 형태는 펠릿, 구형체 미니 구형체, 비드, 과립, 정제 또는 미니 정제이다. 본 발명의 바람직한 구현예에서 고형 투약 형태는 펠릿이다. 본 발명의 다중 고형 투약 형태는 단일-단위 제형으로, 예를 들어 정제, 경질 젤라틴 캡슐, 샤프트, 타원형 당의정, 또는 알약의 형태에 조합될 수 있다.

[0208]

본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "불활성 코어 단위"는 특별히 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "불활성 코어 단위"는, 모두 약리적으로 불활성인, 가용성 또는 불용성 불활성 물질 및 동종의 것 중 하나 이상으로 구성되는, 불활성 펠릿, 미니 정제, 정제, 과립, 코어, 비드, 미니 구형체 또는 구형체를 의미하는 것으로 이해될 수 있다. 대안적으로, 용어 "불활성 코어 단위"는 불활성 펠릿, 정제, 정제, 과립, 코어, 비드, 미니 구형체 또는 적어도 하나의 활성제를 미리 포함하는 구형체를 의미하는 것으로 이해될 수 있다. 불활성 코어 단위가 적어도 하나의 활성제를 포함하는 경우, 적어도 하나의 활성제는 바람직하게는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 형태로 된다. 불활성 코어 단위에 포함된 이 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 약물 도포에서의 것과 동일 또는 상이할 수 있다. 불활성 코어 단위는 가공 동안 기계적 압력을 견디도록 코어의 강도를 증가시키기 위해 선택적으로 밀봉 도포될 수 있다.

[0209]

불활성 코어 단위는 약물 코팅에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편에 대한 관계에서 "불활성"이다. 즉, 이것은 본 발명 방법에 의한 고형 투약 형태의 제조, 그것의 저장 및 그 후의 투여 및 용해 동안 사용된 조건하에서 약물 코팅에서의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성을 감소시키지 않는다.

[0210]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 주어진 양의 값 또는 범위가 언급된 값 또는 범위의 10% 이내,

또는 선택적으로 그 값 또는 범위의 5% 이내, 또는 일부 구현예에서 그 값 또는 범위의 1% 이내를 포함할 수 있음을 나타낸다. 불활성 코어 단위가 적어도 하나의 활성제를 포함하는 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태는 약물 코팅에서의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편과 동시에 불활성 코어 단위에서의 활성제를 방출하도록 설계될 수 있거나, 또는 상이한 속도 및/또는 시간에 방출하도록 설계될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에 따르면 불활성 코어 단위에서의 활성제는 약물 코팅에서의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편과 동시에 방출된다. 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면 불활성 코어 단위에서의 활성제는 약물 코팅에서의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편과 동시에 방출되지 않는다. 예를 들어, 불활성 코어 단위에서의 활성제가 약물 코팅에서의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편과 동시에 방출되지 않는 경우, 그것의 방출은 약물 코팅에서의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편보다 후에 및/또는 더 빠른/더 느린 방출 속도로 개시할 수 있다.

[0211] 불활성 코어 단위는, 예를 들어 압축, 압출-구형화 또는 캡슐화에 의해 부형제 및 선택적으로 활성제의 혼합물로부터 제조된, 펠릿, 미니 펠릿, 구형체, 미니 구형체, 과립, 비드, 미니 정제 또는 정제일 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 불활성 코어 단위는 주요 구성요소로 단당류, 이당류, 올리고당, 다당류, 실리카, 타르타르산, 탈산칼슘, 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 구현예에서, 불활성 코어 단위는 주요 구성요소로 미세결정성 셀룰로스, 수크로스, 전분, 만니톨, 탈산칼슘, 실리카, 타르타르산, 락토스, 또는 이들의 조합을 포함한다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 불활성 코어 단위는 약리적으로 불활성이고, 단당류, 이당류, 올리고당, 다당류, 실리카, 타르타르산, 탈산칼슘, 또는 이들의 조합, 바람직하게는 미세결정성 셀룰로스, 수크로스, 전분, 만니톨, 탈산칼슘, 실리카, 타르타르산, 락토스, 또는 이들의 조합을 주요 구성요소로 포함한다. 이 문맥에서 "주요 구성요소"는 적어도 50 wt.-%, 바람직하게는 적어도 70 wt.-%, 더 바람직하게는 적어도 90 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95 wt.-%의 상기 성분을 포함하는 불활성 코어 단위를 지칭한다. 상기 불활성 코어 단위의 맥락에서 사용된 바와 같이, "wt.-%"는 불활성 코어 단위의 중량에 대비한 서브스턴스의 중량 퍼센트를 지칭한다.

[0212] 일반적으로, 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "wt.-%"는 전체적인 고형 투약 형태의 총 중량에 대하여 서브스턴스의 중량 퍼센트를 지칭한다. 지시된 일부 경우에서, "wt.-%"는 그것의 제조에서 구체적으로 지시된 단계 후 고형 투약 형태의 중량에 대비한 서브스턴스의 중량 퍼센트를 지칭할 수 있다..

[0213] 일 구현예에서 불활성 코어 단위는 펠릿이다. 펠릿은 50-10000  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 100-3000  $\mu\text{m}$ , 더 바람직하게는 350-2000  $\mu\text{m}$ , 더욱 더 바람직하게는 500-1500  $\mu\text{m}$ , 가장 바람직하게는 700-1200  $\mu\text{m}$ 의 중앙 입자 크기를 가지 수 있다. 또 다른 구현예에서, 불활성 코어 단위는 펠릿의 적어도 85%가 50-3000  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 100-1500  $\mu\text{m}$ , 더 바람직하게는 350-1400  $\mu\text{m}$ , 더욱 더 바람직하게는 500-1200  $\mu\text{m}$ , 가장 바람직하게는 700-1200  $\mu\text{m}$ 의 입자 크기를 가지도록 되는 입자 크기 분포를 갖는 펠릿이다.

[0214] 펠릿의 형상은 특별히 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 불활성 코어 단위는 적어도 0.6, 바람직하게는 적어도 0.7, 더 바람직하게는 적어도 0.8, 더욱 더 바람직하게는 적어도 0.9, 더욱 더 바람직하게는 적어도 0.95의 구형도를 갖는 펠릿이다. 바람직한 구현예에서 불활성 코어 단위는 구형체를 포함하는 펠릿이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "구형체"는 적어도 0.8의 구형도를 갖는 입자를 지칭한다. 구형체는 구형체 상에 침착된 코팅으로 도포될 수 있고, 예를 들어 밀봉 도포될 수 있다. 구형체는 미세결정성 셀룰로스, 수크로스, 전분, 만니톨, 탈산칼슘, 실리카, 타르타르산, 락토스 또는 이들의 조합으로 구성될 수 있다. 또 다른 구현예에서 불활성 코어 단위는 미세결정성 셀룰로스, 수크로스, 전분, 만니톨, 탈산칼슘, 실리카, 타르타르산, 락토스 또는 이들의 조합, 바람직하게는 미세결정성 셀룰로스로 구성되는 구형체로 구성된 펠릿이다. 상업적으로 입수 가능한 불활성 코어 단위의 예는 CELLETS® (Pharmatrans-Sanaq AG) 및 SUGLETS® 당 구형체 (Colorcon® Ldt)를 포함한다.

[0215] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "약물 코팅"은 불활성 코어 단위 상에 침착된, 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 형태로, 적어도 하나의 활성제를 포함하는 코팅 또는 도포를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "코팅" 또는 "도포"는 하나 이상의 총을 포함하는 필름을 지칭한다. 특이적 코팅은 불활성 코어 단위, 또는 그것의 뚜렷한 물리화학 특성에 의해, 별도로 적용될 수 있는 추가의 코팅물로부터 분리될 수 있다. 결과적으로, 약물 코팅은 불활성 코어 단위 및 그것의 뚜렷한 물리화학 특성에 의해, 약물 코팅 후 별도로 적용될 수 있는 추가의 코팅물로부터 분리될 수 있다.

[0216] 본 발명의 맥락에서 용어 "항체"는 부류 IgG, IgM, IgE, IgA, 또는 IgD (또는 이들의 임의의 서브클래스)에 속하는 단백질로 정의되고, 모든 종래에 알려진 항체 및 그것의 기능적 단편을 포함하는 "면역글로불린" (Ig)을

지칭한다. 본 발명에 대해 사용된 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 활성제이고, 즉 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 환자에서 항체 또는 그것의 기능적 단편의 약리적 활성에 기인하여 고형 투약 형태 안으로 편입된다.

[0217] 본 발명의 맥락에서, 항체/면역글로불린의 "기능적 단편"은 그와 같은 친계 항체의 특성을 본질적으로 유지하는 친계 항체의 항원-결합 단편 또는 다른 유도체로 정의된다. 항체/면역글로불린의 "항원-결합 단편"은 항원-결합 영역을 보유하는 단편 (예를 들어, IgG의 가변 영역)으로 정의된다. 항체의 "항원-결합 영역"은 항체의 하나 이상의 초가변성 영역(들), 즉, CDR-1, -2, 및/또는 -3 영역에서 전형적으로 발견된다. 본 발명에 따르면 "항원-결합 단편"은  $F(ab') 단편 및 Fab 단편의 도메인을 포함한다. 본 발명의 "기능적 단편"은 Fab 단편,  $F(ab') 단편, Fab' 단편, scFv, dsFv, VH<sub>H</sub>, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, Fc 융합 단백질 및 미니바디를 포함한다.  $F(ab') 또는 Fab 도메인은 CH1과 CL 도메인 사이에서 발생하는 분자간 디설파이드 상호작용을 최소화하거나 또는 완전히 제거하도록 조작될 수 있다. 본 발명에 대해 사용된 항체 또는 그것의 기능적 단편은 이- 또는 다작용성 작제물의 일부일 수 있다.$$$

[0218] Fab 단편은 파파인 (EC 3.4.22.2) 같은 시스테인 프로테이나제로 항체의 소화 후 정제된 소화 생성물로 수득될 수 있다.  $F(ab') 단편은 웨신 (EC 3.4.23.1) 또는 IdeS (연쇄상구균 파이오제네스로부터의 면역글로불린 분해 효소; EC 3.4.22)로 항체의 소화 후 정제된 소화 생성물로 수득될 수 있다. Fab' 단편은 온건한 환원 조건에서  $F(ab') 단편으로부터 수득될 수 있고, 그것에 의하여 각각의  $F(ab') 분자는 2개의 Fab' 단편을 발생한다. scFv는 가변성 가벼운 ("V<sub>L</sub>") 및 가변성 무거운 ("V<sub>H</sub>") 도메인이 웨타이드 브릿지에 의해 연결된 단일 사슬 Fv 단편이다.$$$

[0219] "디아바디"는 2개의 단편으로 구성되는 이량체이고, 그 각각은 링커 등을 통해 함께 연결된 가변 영역 (이하에서 디아바디-형성 단편으로 칭함)을 가지고, 전형적으로 2개의 V<sub>L</sub>s 및 2개의 V<sub>H</sub>s를 함유한다. 디아바디-형성 단편은 V<sub>L</sub> 및 V<sub>H</sub>, V<sub>L</sub> 및 V<sub>L</sub>, V<sub>H</sub> 및 V<sub>H</sub>, 등, 바람직하게는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub>로 구성된 것들을 포함한다. 디아바디-형성 단편에서, 가변 영역을 연결하는 링커는 구체적으로 제한되지 않지만, 바람직하게는 동일한 단편에서 가변 영역 사이의 비공유결합을 회피하기에 충분히 짧다. 이러한 링커의 길이는 당해 분야의 숙련가에 의해 적절하게 결정될 수 있지만, 전형적으로 2-14 아미노산, 바람직하게는 3-9 아미노산, 특히 4-6 아미노산이 사용된다. 이 경우에, 동일한 단편 상에 인코딩된 V<sub>L</sub> 및 V<sub>H</sub>는 동일한 단편 상에 V<sub>L</sub> 및 V<sub>H</sub> 사이의 비공유결합을 회피하고 단일-사슬 가변 영역 단편의 형성을 회피하기에 충분히 짧은 링커를 통해 연결되어 또 다른 단편을 갖는 이량체가 형성될 수 있다. 이량체는 디아바디-형성 단편 사이의 공유 또는 비공유결합 또는 둘 모두를 통해 형성될 수 있다.

[0220] 나아가, 디아바디-형성 단편은 단일-사슬 디아바디 ( $sc(Fv)_2$ )를 형성하는 링커 등을 통해 연결될 수 있다. 약 15-20 아미노산의 긴 링커를 사용하여 디아바디-형성 단편을 연결함에 의해, 동일한 사슬 상에 현존하는 디아바디-형성 단편 사이에 비공유결합이 형성될 수 있어 이량체를 형성한다. 디아바디를 제조하는 것과 동일한 원리에 기초하여, 종합된 항체 예컨대 삼량체 또는 사량체 또한 3 또는 그 초과 디아바디-형성 단편을 연결함에 의해 제조될 수 있다.

[0221] 일 구현예에서, 본 발명 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태에서 기능적 단편은 Fab 단편,  $F(ab') 단편, Fab' 단편, scFv, dsFv, VH<sub>H</sub>, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, Fc 융합 단백질 또는 미니바디이다. 본 발명에서 사용된 바람직한 기능적 단편은 Fab 단편,  $F(ab') 단편, Fab' 단편, scFv 및 디아바디이다.$$

[0222] 고형 투약 형태의 제조를 위해 본 발명 방법에서 사용된 항체 또는 그것의 기능적 단편은 특별히 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 항체 또는 그것의 기능적 단편은 항체이다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항체 또는 그것의 기능적 단편은 상기에서 정의된 바와 같은 기능적 단편이다. 항체 또는 그것의 기능적 단편은, 예를 들어 안정성, 특이성 또는 표적화를 개선하는, 첨가된 또는 치환된 잔기의 형태로 하나 이상의 변형을 더 포함할 수 있다. 이들은 당해 기술에 공지되어 있는 임의의 그와 같은 변형을 포함할 수 있다.

[0223] 항체 또는 기능적 단편이 지향하는 항원, 즉 항체 또는 그것의 기능적 단편이 특이적으로 결합할 수 있는 면역원, 웨타이드, 단백질, 또는 다른 분자 구조는 제한되지 않는다. 그것의 가장 일반적인 형태 (및 정의된 참조가 언급되지 않은 경우)에서, "특이적인" 또는 "특이적 결합"은, 예를 들어, 당해 분야에서 알려진 특이성 검정 방법에 따라 결정될 때, (예를 들어 인간 TNF<sub>a</sub> 와 관련없는 생체분자 사이를 구별하는 인간 TNF<sub>a</sub>에 특이적인 항체에 대해) 관심 있는 표적과 관련없는 생체분자 사이를 구별하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 능력을 지칭

한다. 그와 같은 방법은, 비제한적으로, 웨스턴 블랏 및 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA) 시험을 포함한다. 예를 들어, 표준 ELISA 검정이 수행될 수 있다. 전형적으로, 결합 특이성의 결정은 단일 참조 생체분자가 아니라 약 3 내지 5개의 관련없는 생체분자, 예컨대 밀크 분말, BSA, 트랜스페린 등의 세트를 사용함으로써 수행된다. 본 발명의 일 구현예에서 항체 또는 그것의 기능적 단편은 염증성 장 질환 (IBD, 예를 들어 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료에 사용하기에 적합하다. 본 발명의 또 다른 구현예에서 항체 또는 그것의 기능적 단편은 환자의 위장관의 회장 또는 대장에서의 국소 치료에 사용하기에 적합하다.

[0224] 본 발명의 추가 구현예에서 항체 또는 그것의 기능적 단편은 하기로부터 선택된다: 종양因子 인자 알파 (TNF  $\alpha$ )에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편,  $\alpha 4\beta 7$  인테그린에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, CD3, CD4 또는 CD20에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, 인터류킨 6 (IL-6), 인터류킨 12 (IL-12), 인터류킨 13 (IL-13), 인터류킨 23 (IL-23) 또는 그것의 수용체에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, CXCL10/IP-10에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편, 및 p40 단백질 서브유닛에 특이적인 항체 및 그것의 기능적 단편. 본 발명의 또 다른 구현예에서 항체 또는 그것의 기능적 단편은 하기로부터 선택된다: 인플릭시맙, 아달리무맙, 에타네르셉트, 세르톨리주맙 폐골, 골리무맙, 비실리주맙, 엘렐루맙, 아브릴루맙, 카나키누맙, 토실리주맙, 우스테키누맙, 나탈리주맙, 에트롤리주맙, 프릴릭시맙, 베돌리주맙 및 그것의 기능적 단편.

[0225] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태에서의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 특이적으로 TNF  $\alpha$ 에 결합한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어들 "항-TNF  $\alpha$  항체", "TNF  $\alpha$  항체" 및 "TNF  $\alpha$ 에 특이적인 항체"는 교환가능하다. 일 구현예에서, 특이적 결합은 인간 TNF  $\alpha$  및 인간 TNF  $\beta$  사이를 구별하는 항체 또는 단편의 능력을 지칭한다. 본 발명의 바람직한 구현예에서 TNF  $\alpha$  항체 또는 그것의 기능적 단편은 TNF  $\alpha$  항체이다. 본 발명의 대안적으로 바람직한 구현예에서 TNF  $\alpha$  항체 또는 그것의 기능적 단편은 TNF  $\alpha$  항체의 기능적 단편이다.

[0226] TNF  $\alpha$ 에 대한 몇 개의 단클론성 항체는 선행기술에 기재되어 있다. Meager et al. (Hybridoma, 6, 305-311, 1987)은 재조합 TNF  $\alpha$ 에 대한 젖과 단클론성 항체를 기술한다. Fendly et al. (Hybridoma, 6, 359-370, 1987)은 TNF 상의 중성화 에피토프를 정의하는데 있어서 재조합 TNF  $\alpha$ 에 대한 젖과 단클론성 항체의 사용을 기술한다. 게다가, 국제 특허 출원 WO 92/11383에서는, TNF  $\alpha$ 에 대해 특이적인 CDR-그라프팅된 항체를 포함한 재조합 항체가 개시되어 있다. 미국 특허 번호 5,919,452는 항-TNF  $\alpha$  키메라 항체 및 TNF  $\alpha$ 의 존재와 연관된 병리학을 치료하는데 있어 이의 용도를 기술한다. 추가의 항-TNF  $\alpha$  항체가 아래에서 개시되어 있다: Stephens et al. (Immunology, 85, 668-674, 1995), GB-A-2 246 570, GB-A-2 297 145, US 8,673,310, US 2014/0193400, EP 2 390 267 B1, US 8,293,235, US 8,697,074, WO 2009/155723 A2 및 WO 2006/131013 A2.

[0227] 현재 승인된 항-TNF  $\alpha$  항체는 하기를 포함한다: (i) 인플릭시맙, 키메라 IgG 항-인간 단클론성 항체 (Remicade®); (ii) 에타네르셉트, IgG1 Fc를 갖는 TNFR2 이량체성 융합 단백질 (Enbrel®); (iii) 아달리무맙, 완전 인간 단클론성 항체 (mAb) (Humira®), (iv) 세르톨리주맙, 폐길화된 Fab 단편 (Cimzia®) 및 (v) 골리무맙, 인간 IgG1K 단클론성 항체 (Simponi®). 나아가, 다양한 바이오시밀러가 개발 중에 있다. 따라서, 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 그것의 기능적 단편은 하기로부터 선택된다: 인플릭시맙, 아달리무맙, 에타네르셉트, 세르톨리주맙 폐골 및 골리무맙 또는 그것의 기능적 단편. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항체 또는 그것의 기능적 단편은 최초로 출원된 바와 같은 PCT 출원 PCT/EP2017/056218, PCT/EP2017/056246, PCT/EP2017/056237 및 PCT/EP2017/056227에 개시된 바와 같은 항-TNF  $\alpha$  항체 또는 그것의 기능적 단편이다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 최초로 출원된 바와 같은 PCT 출원 PCT/EP2017/056218, PCT/EP2017/056246, PCT/EP2017/056237 및 PCT/EP2017/056227에 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 상보성-결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및/또는 중쇄 가변 도메인을 갖는 항-TNF  $\alpha$  항체 또는 그것의 기능적 단편이다.

[0228] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 PCT/EP2017/056218의 서열번호:7, 9, 12, 14, 24 및 25, PCT/EP2017/056246의 서열번호:7-11 및 6, PCT/EP2017/056237의 서열번호:7-12, PCT/EP2017/056227의 서열번호:1-4, 7 및 6에 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 CDR을 의 경쇄 가변 도메인 및/또는 중쇄 가변 도메인을 갖는 항-TNF  $\alpha$  항체 또는 그것의 기능적 단편, 및 이들의 조합이다. 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예에서, 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 최초로 출원된 바와 같이 PCT/EP2017/056218의 청구항 2, PCT/EP2017/056246의 청구항 2, PCT/EP2017/056237의 청구항 2 및/또는 PCT/EP2017/056227의 청구항 2에서 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및/또는 중쇄 가변 도메인을 갖는 항-TNF  $\alpha$  항체 또는 그것의 기능적 단편이다. 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예에서, 적어도 하나의 항-TNF  $\alpha$  항체 또는 그것의 기능적 단편 하기로 구성된 군으로부터 선택된

다: PCT/EP2017/056218의 청구항 4, PCT/EP2017/056246의 청구항 5 및 6, PCT/EP2017/056237의 청구항 5 및 6, PCT/EP2017/056227의 청구항 4에 따른 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 및/또는 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는 항-TNF α 항체 또는 그것의 기능적 단편, 및 이들의 조합.

[0229] 약물 코팅은 완충액을 포함한다. 완충액의 특성은 특별히 제한되지 않고 용액에서 항체 및 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성을 보장하는 모든 완충액을 포함한다. 본 발명의 일 구현예에서, 완충액 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 아세테이트 완충액; 시트레이트 완충액; 히스티딘 완충액; 석시네이트 완충액; 인산염 버퍼; 하이드록시메틸아미노메탄 (TRIS) 완충액; 및 이들의 조합.

[0230] 고형 투약 형태의 제조를 위한 본 발명 방법에 사용된 중합체 결합제는 특별히 제한되지 않는다. 본 발명에 적합한 중합체 결합제의 예는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC); 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 메틸셀룰로스 (MC); 폴리비닐파롤리돈 (PVP); 매크로골 폴리(비닐알코올) 그라프팅된 공중합체 (예를 들어 Kollidon® IR); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2 : 1 (예를 들어 Eudragit® NM 30D 또는 Eudragit® NE 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D); 에틸셀룰로스 (예를 들어 Surelease® 또는 Aquacoat® ECD); 폴리비닐 아세테이트 (예를 들어 Kollicoat® SR 30D); 및 이들의 조합을 포함한다. 중합체 결합제는 수용액 또는 혼탁액에서 중합체 결합제가 용해 또는 분산할 수 있는 임의의 형태로 제공될 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 중합체 결합제는 수용액 또는 분산물 (혼탁액)로 제공된다.

[0231] 본 발명의 일 구현예에서, 약물 코팅에서의 중합체 결합제는 즉시 방출 약물 코팅에 적합하다. 따라서, 즉시 방출 코팅에 적합한 중합체 결합제를 사용한 본 발명의 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태의 약물 코팅은 투약 형태로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 즉시 방출을 일으킨다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "즉시 방출"은 항체 또는 그것의 기능적 단편의 60% 초과, 바람직하게는 70% 초과, 더 바람직하게는 80% 초과, 더욱 더 바람직하게는 90% 초과, 가장 바람직하게는 95%가 수성 환경에 노출 2시간 후, 바람직하게는 1시간 후, 더욱 더 바람직하게는 0.5시간 후 약물 코팅으로부터 방출되는 약물 코팅을 기술하기 위한 것이다. 본 발명의 맥락에서 사용된 바와 같은 용어 "수성 환경"은 대부분이 물인 용액 또는 혼탁액을 지칭할 수 있다. 이것은 장액을 포함한다.

[0232] 수용액으로 고형 투약 형태의 최외부 코팅으로서 약물 코팅으로부터 방출된 항체 또는 기능적 단편의 양을 측정하기 위해, 불활성 코어 상에 침착된 약물 충은 수용액의 연속적 진탕하에 규정된 기간 동안 정의된 용적의 수용액에 액침될 수 있고 (바람직하게는 완충됨), 수용액에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 얻어진 농도가 결정될 수 있고 그리고 공정 효율 및 중량 증가를 고려하여, 적층화 공정 동안 적용된 초기 양과 비교될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "수용액"은 대부분이 물 (예를 들어 30 wt.-% 초과, 바람직하게는 40 wt.-% 초과, 바람직하게는 50 wt.-% 초과, 바람직하게는 60 wt.-% 초과, 가장 바람직하게는 70 wt.-% 초과의 물)인 용액 또는 혼탁액을 지칭할 수 있다. 용해 시험의 경우 수용액은 바람직하게는 완충액을 포함할 수 있다. 유사하게, 약물 코팅, 예를 들어 지속 방출 코팅 또는 지역 방출 코팅 상에 침착된 추가의 코팅물을 갖는 고형 투약 형태로부터의 방출이 결정될 수 있다. 수용액에서 항체 농도를 결정하는 수단은 당해 기술에 공지되어 있고, 예를 들어 280nm에서 흡광도를 측정하는 것 또는 비색계, 브라드포드 검정 같은 시약-기반 단백질 검정을 사용하는 것 또는 ELISA에 의한 것을 포함한다.

[0233] 본 개시내용 전반에 걸쳐, 예를 들어 연속적 (일정한) 진탕 하에서 수성 (완충액) 용액에서 고형 투약 형태/다중미립자 약물 전달 시스템을 계속해서 침지함에 의해, 고형 투약 형태/다중미립자 약물 전달 시스템 (바로 위 및 하기의 부문에서와 같음)의 용해, 또는 그로부터 항체 또는 그것의 기능적 단편의 회수가 언급될 때, 예를 들어 하기 표준 시험 셋업, 또는 당해 기술의 숙련가에게 알려진 관련된 표준 시험 셋업이 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다: 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 방출은 표준 용해 장치 I (바스켓), II (패들), III (반복 실린더) 또는 장치 IV (플로우 쓰루 세포)를 사용하여 평가될 수 있고, 여기서 완충액 (즉 수성 완충 용액)은 37°C에서 평형화된다. 용해 시험에 사용된 완충액 용적은 예를 들어 장치 I 또는 II에서 소형 용기를 사용하여 요구된 용적의 감소를 허용하고 보다 생물학적으로 관련되기에 적합할 수 있다. 용해 동안 항체 또는 그것의 기능적 단편의 방출은 ELISA 방법에 의해 오프라인으로 정량화될 수 있다.

[0234] 본 발명의 일 구현예에서, 약물 코팅은 즉시 방출 약물 코팅으로, 수용액의 연속적 진탕 하에서 수용액 (예를 들어 25°C 또는 더 높은 온도 (예를 들어 25-40°C, 바람직하게는 약 37°C))에서 최외부 코팅으로 약물 코팅을 갖는, 고형 투약 형태를 계속해서 침지하는 1시간 이내에 약물 코팅으로부터 적어도 70%, 바람직하게는 적어도

80%, 더 바람직하게는 적어도 90%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 99%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 회수를 가능하게 한다.

[0235] 즉시 방출 코팅에 적합한 중합체 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC); 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 메틸셀룰로스 (MC); 폴리비닐파롤리돈 (PVP); 매크로골 폴리(비닐알코올) 그라프팅된 공중합체 (예를 들어 Kollidon® IR)를 포함한다. 바람직하게는, 즉시 방출 코팅에 적합한 중합체 결합제는 하기로부터 선택된다: HPMC, MC, 및 이들의 조합, 바람직하게는 HPMC.

[0236] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 약물 코팅에서 중합체 결합제는 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함한다. 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제는 이것이 약물 코팅으로부터 지속 방출을 보장하고, 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성, 활성 및 용해도에 영향을 주지 않는 한 특별히 제한되지 않는다. 용어 "지속 방출"은 당해 기술에 공지되어 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "지속 방출"은 항체 또는 그것의 기능적 단편의 실질적인 분획이 장기적인 기간에 걸쳐, 예를 들어 적어도 6시간, 바람직하게는 적어도 10시간, 더 바람직하게는 적어도 14시간, 더욱 더 바람직하게는 적어도 18시간, 가장 바람직하게는 적어도 24시간에 걸쳐 수성 환경에 노출 시 약물 코팅 또는 고형 투약 형태로부터 방출되도록 되는, 약물 코팅 또는 고형 투약 형태로부터 활성제의 방출을 기술하기 위해 사용될 수 있다.

[0237] 본 발명의 일 구현예에서, 약물 코팅에서의 중합체 결합제는 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하여, 연속적 진탕 하에서 수용액 (예를 들어 25°C 또는 더 높은 온도 (예를 들어 25-40°C, 바람직하게는 약 37°C))에서 고형 투약 형태를 계속해서 침지하는 정의된 기간 (예를 들어 4시간, 또는 6시간, 또는 8시간, 또는 10시간, 또는 12시간, 또는 14시간, 또는 16시간, 또는 18시간, 또는 20시간, 또는 22시간, 또는 24시간, 또는 26시간, 또는 28시간, 또는 30시간, 또는 32시간, 등) 이내에 약물 코팅으로부터 적어도 40%, 바람직하게는 적어도 50%, 더 바람직하게는 적어도 60%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 90%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 93%, 가장 바람직하게는 적어도 95%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 회수를 가능하게 한다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 약물 코팅에서의 중합체 결합제는 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하여, 수용액의 연속적 진탕 하에서 수용액에서 고형 투약 형태를 계속해서 침지시 적어도 5시간, 바람직하게는 적어도 10시간, 더 바람직하게는 적어도 15시간, 더욱 더 바람직하게는 적어도 20시간, 가장 바람직하게는 적어도 24시간 등의 기간에 걸쳐 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 지속 방출을 가능하게 한다. 본 발명의 대안적으로 바람직한 구현예에서, 약물 코팅에서의 중합체 결합제는 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하여, 연속적 진탕 하에서 수용액에서 고형 투약 형태를 계속해서 침지시 적어도 8시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 14시간, 또는 적어도 16시간의 기간에 걸쳐 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 지속 방출을 가능하게 한다.

[0238] 특히 회장 및 대장을 포함한 위장관의 섹션에 영향을 미치는 병태, 예컨대 크론병 및 궤양성 대장염의 경우, 제한된 전신 흡수를 나타내는, 항체 또는 그것의 기능적 단편의 형태에서의 활성 생물 제제의 지속 방출 고형 투약 형태가 바람직할 수 있다.

[0239] 지속 방출 코팅을 위해, 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제가 중합체 결합제로서 사용될 수 있다. 그러나 1 초과, 예를 들어 2, 3 또는 4개의 지속 방출 중합체 결합제가 활성제 코팅 액체의 중합체 결합제로서 사용될 수 있다.

[0240] 본 발명에 적합한 지속 방출 중합체 결합제는 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2 : 1 (예를 들어 Eudragit® NM 30D 또는 Eudragit® NE 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D); 에틸 셀룰로스 (예를 들어 Surelease® 또는 Aquacoat® ECD), 폴리비닐 아세테이트 (예를 들어 Kollicoat® SR 30D); 및 이들의 조합을 포함한다. 본 발명의 일 구현예에서 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2 : 1 (예를 들어 Eudragit® NM 30D 또는 Eudragit® NE 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D); 에틸셀룰로스 (예를 들어 Surelease® 또는 Aquacoat® ECD), 폴리비닐 아세테이트 (예를 들어 Kollicoat® SR 30D); 및 이들의 조합.

[0241]

본 발명 방법은 그것의 가장 일반적인 형태에서 제1 단계로, 수용액 또는 혼탁액으로, 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합제를 포함하는 활성제 코팅 액체를 제조하는 단계 a)를 포함한다. 상기에서 정의된 바와 같이, 활성제 코팅 액체의 개별 구성요소, 즉 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합제는 이들을 수용액 또는 혼탁액으로 만들 수 있는 임의의 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어 개별 구성요소는 분말, 과립으로 제공될 수 있거나 또는 용매에 혼탁 또는 용해될 수 있고 그런 다음 수용액 또는 혼탁액에 용해 또는 분산될 수 있다.

[0242]

본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "수용액 또는 혼탁액"은 사용된 용매의 적어도 60%, 바람직하게는 적어도 70%, 더 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 90%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.5%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 99.9%, 가장 바람직하게는 100%가 물인 용액 또는 혼탁액을 지칭한다. 본 발명의 일 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 사용된 용매의 100%가 물인 수용액 또는 혼탁액이다.

[0243]

적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편이 활성제 코팅 액체 안으로 도입되는 방식은 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 항체 또는 그것의 기능적 단편은, 예를 들어 동결건조된, 분무 건조된, 공기 건조된 또는 진공 건조된 분말로서 항체 또는 그것의 기능적 단편을 함유하는 입자를 포함하는 분말로서 첨가될 수 있고, 그것에 의해 활성제 코팅 액체에서 항체 또는 그것의 기능적 단편을 직접적으로 재구성한다. 이 문맥에서 사용된 바와 같은 용어 "분말"은 미세 입자뿐만 아니라 더 큰 입자 및 과립을 포함하여, 그것의 가장 넓은 의미로 이해되어야 한다. 대안적으로, 항체 또는 그것의 기능적 단편은, 예를 들어 완충된 수용액의 일부로 용액에 미리 첨가될 수 있다.

[0244]

본 발명의 일 구현예에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 활성제 코팅 액체에 첨가되는 분말로서 제공된다. 활성제 코팅 액체에 분말로서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 부가함에 의해, 활성제 코팅 액체에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 더 높은 농도가 달성될 수 있어, 약물 코팅에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 고농도를 보장하고, 그것에 의해 고형 투약 형태에 대한 처리 시간 및 외부 스트레스에 대한 노출을 최소화한다는 것이 밝혀졌다. 바람직한 구현예에서, 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편은 단계 a)의 활성제 코팅 액체에 용해된다.

[0245]

활성제 코팅 액체에서 항체 또는 그것의 기능적 단편의 농도는 고형 투약 형태 상에 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 표적 장입이 도달될 수 있고, 활성제 코팅 액체의 안정성, 활성 및 다른 성분과의 최소 비가역적 상호작용이 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편에 대해 보장되는 한 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 0.01-100 mg/ml, 바람직하게는 0.1-50 mg/ml, 더 바람직하게는 0.5-50 mg/ml, 더욱 더 바람직하게는 1-50 mg/ml, 더욱 더 바람직하게는 1-30 mg/ml, 더욱 더 바람직하게는 1-25 mg/ml, 더욱 더 바람직하게는 5-25 mg/ml, 가장 바람직하게는 약 25 mg/ml, 대안적으로 가장 바람직하게는 약 15 mg/ml의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 포함한다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 0.001-15 wt.-%, 바람직하게는 0.001-10 wt.-%, 더 바람직하게는 0.01-7 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.05-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.1-3.5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 약 0.5-2.5 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 1.4 wt.-%, 대안적으로 가장 바람직하게는 약 4.7 wt.-%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 포함한다. 본 발명의 대안적인 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 활성제 코팅 액체에서의 중합체 결합제 고체의 총 중량에 대하여 5-300 wt.-%, 바람직하게는 20-200 wt.-%, 더 바람직하게는 50-150 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 50-115 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 85-115 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 90-105 wt.-%, 대안적으로 가장 바람직하게는 약 45-60 wt.-%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 포함한다.

[0246]

본 발명의 대안적인 구현예에서, 활성제 코팅 액체에서의 항체의 농도는 예컨대, 예를 들어 다중 고형 투약 형태를 포함하는 정제 또는 캡슐의 형태 (예를 들어 in the form of 다중 펠릿, 비드 또는 과립)로, 단일 단위 용량으로 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 치료적으로 효과적인 용량의 투여를 허용하는 본 발명의 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태에서의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 양을 초래하기 위한 것이다. 용어 "투여"는 조성물이 환자의 신체와 일차로 접촉하는 방식 및 형태에 관한 것이다. 본 발명 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태는 경구로 또는 국소 적용의 의도된 부위에서 고형 투약 형태의 축적 및/또는 신체 조직으로 흡수를 초래하는 임의의 다른 방식으로 투여될 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 고형 투약 형태는 경구 투여를 위해 의도된다. "치료적으로 효과적인 용량"은 원하는 치료적 효과를 제공하기 위해 요구된 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 양이다. 정확한 양은 상이한 항체 또는 그것의 기능적 단편에 대해 및/또는 개별 환

자에 대해 다양할 수 있으나, 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.

[0247] 활성제 코팅 액체는 완충액을 포함한다. 완충액의 특성은 특별히 제한되지 않고 용액에서 항체 및 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성을 보장하는 모든 완충액을 포함한다. 본 발명의 일 구현예에서, 완충액 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 아세테이트 완충액; 시트레이트 완충액; 히스티딘 완충액; 석시네이트 완충액; 인산염 버퍼; 하이드록시메틸아미노메탄 (TRIS) 완충액; 및 이들의 조합; 바람직하게는 주어진 항체가 안정하게 되는 특정 pH에서의 완충액. 완충액은 용액에서 항체 및 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성을 보장하는 임의의 양으로 활성제 코팅 혼탁액에 존재할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 완충액은 활성제 코팅 혼탁액에 0.01-20 wt.-%, 바람직하게는 0.1-10 wt.-%, 더 바람직하게는 0.5-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 1-5 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 4.5 wt.-%, 대안적으로 가장 바람직하게는 약 15 wt.-% 완충액을 포함도록 존재한다.

[0248] 상기에서 정의된 바와 같이 중합체 결합제는 활성제 코팅 액체에서 용해 또는 분산을 허용하는 임의의 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 중합체 결합제는 고체로, 예를 들어 분말 또는 과립의 형태로 수용액 또는 혼탁액에 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 중합체 결합제는 바람직하게는 수용액 또는 혼탁액의 일부로 용액 또는 혼탁액에 이미 있고, 그와 같이 활성제 코팅 액체에 첨가된다. 중합체 결합제가 즉시 방출에 대해 적합한 경우, 본 중합체 결합제는 수성 환경에서 높은 용해도를 가질 것이다. 결과적으로, 용해 또는 분산에 적합한 형태인 중합체 결합제는 활성제 코팅 액체에서 쉽게 용해 또는 분산될 것이다. 중합체 결합제가 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는 경우, 상기 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제는 활성제 코팅 액체에서 용해 또는 분산을 허용하는 임의의 형태로 사용될 수 있다. 바람직한 구현예에 따르면, 상기 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제는 수성 혼탁액 (수성 분산물)의 형태로 활성제 코팅 액체에 첨가된다.

[0249] 활성제 코팅 액체에서 중합체 결합제의 양은 활성제 코팅 액체가 스프레이 코팅에 의한 가공, 및 동시에 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편에 대해 사용될 수 있고 활성제 코팅 액체의 안정성, 활성 및 다른 성분과의 최소 비가역적 상호작용이 보장되는 한 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 듀우빙 및 분무식 노즐의 막힘을 최소화하면서 처리 속도 (즉 분무 속도)를 최대화하는 중합체 결합제의 농도를 포함한다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 0.1-20 wt.-%, 바람직하게는 0.5-10 wt.-%, 더 바람직하게는 0.5-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 1-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 1-3 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 2.5 wt.-% (약물 코팅이 즉시 방출 약물 코팅인 경우 바람직한 구현예), 대안적으로 가장 바람직하게는 약 7-7.5 wt.-% (약물 코팅이 지속 방출 약물 코팅인 경우 바람직한 구현예) 중합체 결합제를 포함한다.

[0250] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 단계 a)에서 활성제 코팅 액체는 적어도 하나의 항-점착제를 포함한다. 항-점착제는 활성제 코팅 용액의 취급을 개선할 수 있다. 항-점착제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC); 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 메틸셀룰로스 (MC); 폴리비닐파리돈 (PVP); 매크로골 폴리(비닐알코올) 그라프팅 된 공중합체 (예를 들어 Kollidon® IR), 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2 : 1 (예를 들어 Eudragit® NM 30D 또는 Eudragit® NE 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D); 에틸 셀룰로스 (예를 들어 Surelease® 또는 Aquacoat® ECD), 폴리비닐 아세테이트 (예를 들어 Kollicoat® SR 30D) 같은 중합체 결합제에 대해 특히 유익할 수 있다. 활성제 코팅 액체에 사용되는 항-점착제는 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 항-점착제는 하기로부터 선택된다: 콜로이드 실리카 디옥사이드, 메조포러스 실리카, 글리세롤모노스테아레이트 (GMS), 스테아르산, 스테아르산마그네슘 및 탈크, 바람직하게는 메조포러스 실리카 또는 GMS, 더 바람직하게는 메조포러스 실리카. 활성제 코팅 액체에 사용되는 항-점착제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 활성제 코팅 액체에서 중합체 결합제 고체의 총 중량에 대하여 0.1-50 wt.-%, 바람직하게는 1-30 wt.-%, 더 바람직하게는 10-20 wt.-% 또는 5-50 wt.-% 항-점착제를 포함한다.

[0251] 본 발명의 또 다른 구현예에서 활성제 코팅 액체는 i) 0.001-10 wt.-%, 바람직하게는 0.01-7 wt.-%, 더 바람직하게는 0.05-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.1-3.5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.5-2.5 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 1.4 wt.-%, 대안적으로 가장 바람직하게는 약 4.7 wt.-%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편 ; ii) 0.1-20 wt.-%, 바람직하게는 0.5-10 wt.-%, 더 바람직하게는 1-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 1-3 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 2-3 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 2.5 wt.-% (약물 코팅이 즉시 방출 약물 코팅인 경우 바람직한 구현예), 대안적으로 가장 바람직하게는 약 7-7.5 wt.-% (약물 코팅이 지속 방출 약물 코팅인 경우 바람직한 구현예) 중합체 결합제; 및 iii) 0-5 wt.-%, 바람직하게는 0.01-3 wt.-%, 더 바람직하게는 0.1-2 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.1-1 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.2-0.6 wt.-%, 가장 바람직하게는 약 0.25

wt.-% 항-점착제를 포함한다. 추가 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 i) 0.5-5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편; ii) 1-5 wt.-% 중합체 결합제; 및 iii) 0-1.25 wt.-% 항-점착제를 포함한다.

[0252] 바람직한 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 i) 0.5-2.5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편; ii) 1-3 wt.-% 중합체 결합제; 및 iii) 0.2-0.6 wt.-% 항-점착제를 포함한다. 대안적으로 바람직한 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 i) 약 2.5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편; ii) 약 2.5 wt.-% 중합체 결합제; 및 iii) 약 0.25 wt.-% 항-점착제를 포함한다. 또 다른 대안적으로 바람직한 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 i) 약 1.5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편; ii) 약 2.5 wt.-% 중합체 결합제; 및 iii) 약 0.25 wt.-% 항-점착제를 포함한다. 이 단락에서의 구현예는 적어도 하나의 중합체 결합제가 즉시 방출에 대해 적합한 경우에 특히 바람직하다.

[0253] 대안적인 구현예에서 활성제 코팅 액체는 i) 0.01-5 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편; ii) 0.5-20 wt.-% 중합체 결합제; 및 iii) 0-5 wt.-% 항-점착제를 포함한다. 또 다른 대안적인 구현예에서 활성제 코팅 액체는 i) 0.1-2 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편; ii) 2-15 wt.-% 중합체 결합제; 및 iii) 0-1 wt.-% 항-점착제를 포함한다. 이 단락에서의 구현예는 적어도 하나의 중합체 결합제가 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는 경우에 특히 바람직하다.

[0254] 약물 코팅에 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는 중합체 결합제를 사용함에 의해, 수성 환경에서 약물 코팅으로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 방출이 지속된 방출 프로파일을 일으키도록 변형될 수 있다는 것이 본 발명자들에 의해 밝혀졌다. 활성제 코팅 액체에서 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제 대 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 비 (w/w)를 조정함에 의해, 더 높은 비가 더 느린 방출 속도를 초래하도록 되는, 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 방출 속도가 변형될 수 있다. 그 것에 의해, 약물 코팅으로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 방출 속도는 사용된 항체 또는 그것의 기능적 단편, 방출 부위 및 고형 투약 형태에 의해 치료될 병태의 개별 요건에 대해 적응될 수 있다. 따라서, 본 발명의 일 구현예에서, 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제 (S) 및 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편 (A)은 0.5 내지 100, 바람직하게는 0.5 내지 50, 더 바람직하게는 1 내지 30, 더욱 더 바람직하게는 5 내지 30, 더욱 더 바람직하게는 10 내지 30, 더욱 더 바람직하게는 15 내지 25, 대안적으로 0.5 내지 200의 비 S / A (w / w)로 활성제 코팅 액체에 존재한다.

[0255] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 단계 a)에서 활성제 코팅 액체는 적어도 하나의 가소제를 포함한다. 본 발명자들, 특히 중합체 결합제가 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함할 때 가소제가 얻어진 약물 코팅의 완전성 및 개선된 지속된 방출 프로파일을 포함하여, 얻어진 약물 코팅의 특성을 상당히 개선할 수 있다는 것을 발견하였다. 활성제 코팅 액체에 사용되는 가소제는 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 가소제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 부틸 시트레이트, 폴리소르베이트, 1, 2-폴리프로필렌 글리콜, (TEC) 및 디부틸 세바케이트 (DBS). 본 발명의 바람직한 구현예에서, 가소제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 트리에틸 시트레이트 (TEC) 및 디부틸 세바케이트 (DBS). 활성제 코팅 액체에 사용되는 가소제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 활성제 코팅 액체에서 중합체 결합제 고체의 총 중량에 대하여 5-35 wt.-%, 바람직하게는 10-30 wt.-%, 더 바람직하게는 약 20-25 wt.-% 가소제를 포함한다.

[0256] 나아가, 예를 들어 20시간 또는 24시간 또는 더 긴 기간에 걸쳐 느리고 일정한 지속 방출이 바람직한 고형 투약 형태에 대해, DBS 같은 소수성 가소제 (보다 친수성 가소제에 비교됨)가 아주 유리한 결과를 제공하여, 약물 층에서의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 느리고 보다 일정한 방출을 일으킨다는 것이 본 발명자들에 의해 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 중합체 결합제가 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는 경우, 활성제 코팅 액체에서 가소제는 DBS이다.

[0257] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 단계 a)에서의 활성제 코팅 액체는 적어도 하나의 유착 향상제를 포함한다. 특히 중합체 결합제가 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함할 때, 유착 향상제는 얻어진 약물 코팅의 완전성 및 개선된 지속된 방출 프로파일을 포함하여, 얻어진 약물 코팅의 특성을 상당히 개선시킬 수 있다. 활성제 코팅 액체에 사용되는 유착 향상제는 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 지속 방출 코팅 액체에 사용되는 유착 향상제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 28, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 폴리소르베이트 85, 폴록사미 124, 폴록사미 181, 폴록사미 188, 폴록사미 237, 폴록사미 331, 폴록사미 338 및 폴록사미 407, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리에톡실화된 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, 매크로골 15 하이드록시스테아레이트, 폴리옥실 15 하이드록시스테아레이트, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글리세라

이드, D- $\alpha$ -토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노팔미테이트, 지방 알코올 예컨대 세틸 알코올 또는 올레일 알코올, 나트륨 글라이콜레이트, 나트륨 데(s)옥시콜레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 알킬 글리코사이드, 알킬 폴리글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 테실 말토시드, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol™ 90), 및 이들의 조합. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 유착 향상제는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol™ 90)이다. 활성제 코팅 액체에 사용되는 유착 향상제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 활성제 코팅 액체에서 지속 방출 중합체 결합제 고체의 총 중량에 대하여 1-20 wt.-%, 바람직하게는 2-15 wt.-%, 더 바람직하게는 5-10 wt.-% 유착 향상제를 포함한다.

[0258] 일 구현예에 따르면 단계 a)에서 활성제 코팅 액체 및/또는 단계 d)에서 지속 방출 코팅 액체는 적어도 하나의 계면활성제를 포함한다. 계면활성제는 활성제 코팅 액체 및/또는 지속 방출 코팅 액체에서 농도 0.005 내지 2.0 wt.-%, 0.01 내지 1 wt.-%, 더 바람직하게는 0.05 내지 0.8 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 약 0.1 내지 0.5 wt.-% 계면활성제로 존재할 수 있다. 단계 a)에서 활성제 코팅 액체 및/또는 단계 d)에서 지속 방출 코팅 액체에 대해 적합한 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 28, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 폴리소르베이트 85, 폴록사머 124, 폴록사머 181, 폴록사머 188, 폴록사머 237, 폴록사머 331, 폴록사머 338 및 폴록사머 407, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리에톡실화된 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, 매크로골 15 하이드록시스테아레이트, 폴리옥실 15 하이드록시스테아레이트, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글리세라이드, D- $\alpha$ -토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노팔미테이트, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 나트륨 글라이콜레이트, 나트륨 데(s)옥시콜레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 알킬 글리코사이드, 알킬 폴리글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 테실 말토시드, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0259] 본 발명의 방법의 단계 a)에서 활성제 코팅 액체 및/또는 단계 d)에서 지속 방출 코팅 액체는 적어도 하나의 추가의 부형제를 선택적으로 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "부형제"는 제형에 원하는 점조도, 점도 또는 안정화 효과를 제공하기 위해 첨가된 비-치료제를 지칭한다. 본 발명의 일 구현예에 따르면 적어도 하나의 추가의 부형제는 하기로부터 선택된다: 산화방지제, 헤맥턴트, 보호성 콜로이드, 염료, 충전제, 프로테아제 억제제, 투과 증강제 같은 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및 이들의 조합. 본 발명의 특정 구현예에 따르면 단계 a)에서의 활성제 코팅 액체는 적어도 하나의 충전제를 포함하고, 상기 적어도 하나의 충전제는 바람직하게는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 트레할로스, 수크로스, 아미노산 예컨대 아르기닌, 히스티딘, 글리신, 알라닌, 라이신, 프롤린, 류신, 글루탐산, 세린, 아스파르트산 및 아스파라긴, 및 그것의 각각의 염, 활성제 코팅 액체는 활성제 코팅 액체에서 총 고체 함량에 대비하여 예를 들어 0.01-30 wt.-%, 0. 1-20 wt.-%, 또는 0.5-10 wt.-%의 적어도 하나의 충전제를 포함할 수 있다.

[0260] 단계 a)의 개별 구성요소는 임의의 종래의 혼합 장치에 의하여 활성제 코팅 액체가 블렌딩되도록 할 수 있다. 그와 같은 혼합 장치는 당해 기술에 공지되어 있고 예를 들어 패들 혼합기, 자석 교반 혼합기를 포함한다. 혼합 장치는 단계 b)에 대해 사용된 분무 코팅기의 일체부일 수 있다.

[0261] 본 발명 방법의 단계 b)에서, 불활성 코어 단위는 스프레이 코팅을 사용하여 활성제 코팅 액체로 충상화된다. 이 단계에서 예를 들어 유동층 분무 코팅기 또는 팬 코팅기가 사용될 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면 유동층 분무 코팅기가 사용된다. 불활성 코어 단위를 스프레이 코팅하기 위한 유동층 분무 코팅기의 사용은 당해 기술에 공지되어 있다.

[0262] 스프레이 코팅 동안 활성제 코팅 액체가 노출되는 온도 및 압력을 조절하는 것뿐만 아니라 처리 시간이 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 활성 및 안정성을 보존하는데 중요하다는 것이 본 발명자들에 의해 밝혀졌다. 따라서, 이것은, 스프레이 코팅 동안 사용된 파라미터 및 조건이 주의하여 제어되는 경우, 본 발명 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편에 유익하다.

[0263] 따라서, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 단계 b)에서 스프레이 코팅 동안 분무식 노즐에서의 분무화 공기 압력은 200 kPa보다 낮고, 바람직하게는 100 kPa보다 낮고, 더 바람직하게는 10 내지 100 kPa, 더욱 더 바람직하게는 10 내지 50 kPa, 더욱 더 바람직하게는 25 내지 50 kPa이다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 분무 코팅기는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 용융 온도 ( $T_m$ )보다 낮은 온도로 설정된다. 상기는 1 초과 항체 또는 기능적 단편이 활성제 코팅 액체에 포함된 경우에 온도는 최저  $T_m$ 을 갖는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 용융 온도 ( $T_m$ )보다 낮게되어야 한다는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 분무

코팅기는 65°C 미만, 바람직하게는 25°C 내지 60°C, 더 바람직하게는 35°C 내지 55°C, 더욱 더 바람직하게는 40°C 내지 50°C, 더욱 더 바람직하게는 42°C 내지 50°C의 온도로 설정된다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 유동층 분무 코팅기가 사용되고 유동층 분무 코팅기에서 유입구 공기 온도는 65°C 미만, 바람직하게는 25°C 내지 60°C, 더 바람직하게는 35°C 내지 55°C, 더욱 더 바람직하게는 40°C 내지 50°C, 더욱 더 바람직하게는 42°C 내지 50°C이다. "유입구 공기 온도" 또는 "유입구 온도"는 층을 유동화시키기 위해 사용되는 공기의 온도이다. 결과적으로, 분무 속도와 함께 유입구 공기 온도는 분무 챔버에서의 온도를 결정하고 따라서 코팅 액체에서의 항체 또는 그것의 기능적 단편이 스프레이 코팅 동안 노출되는 온도를 결정한다.

[0264] 본 발명에 사용되는 유동층 분무 코팅기는 특별히 제한되지 않는다. 유동층 분무 코팅기는 당해 기술에 공지되어 있고, 예를 들어 GEA Group, Glatt GmbH, Freund-Vector Corporation 및 Inora Pharmaceutical Machinery Co에 의해 개발되고 상업화된 유동층 장비를 포함한다. 본 발명의 일 구현예에서 활성제 코팅 액체는 최하부-분무 유동층 분무 코팅기를 사용하여 불활성 코어 단위 상에 분무된다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 활성제 코팅 액체는 최상부-분무 유동층 분무 코팅기를 사용하여 불활성 코어 단위 상에 분무된다. 본 발명 방법의 이점을 위해 조정될 수 있는 최상부-분무 유동층 분무 코팅기의 맥락에서 추가의 파라미터는 용기 진탕 빈도; 노즐 위치; 펌프 유량; 분무 속도; 및 유입구 공기 속도를 포함한다.

[0265] 본 발명의 방법의 단계 c)에 따르면, 습식 약물 층상 불활성 코어 단위는 단계 b)와 동시에, 또는 단계 b)가 완료된 후 건조되어 건조된 고형 투약 형태를 제공한다. 용어 "습식 약물 층상 불활성 코어 단위"는 스프레이 코팅을 사용하여 활성제 코팅 액체로 층상화되지만, 적용된 약물 코팅이 여전히 젖은 활성제 코팅 액체로부터 충분한 용매를 보유하는 불활성 코어 단위를 지칭한다. 건조하는 동안 습식 약물 층상 불활성 코어 단위 상의 용매가 제거된다. 습식 약물 층상 불활성 코어 단위를 건조하기 위한 수단은 당해 기술에 공지되어 있고, 예를 들어 유동층, 건조 캐비닛 또는 오븐을 포함한다.

[0266] (예를 들어 "건조된 고형 투약 형태"에서와 같이) 고형 투약 형태를 언급할 때 용어 "건조된" 또는 "건조"는 바람직하게는 10% 미만, 더 바람직하게는 7% 미만, 더욱 더 바람직하게는 5% 미만, 더욱 더 바람직하게는 3% 미만, 더욱 더 바람직하게는 2% 미만 그리고 가장 바람직하게는 1.5% 미만의 잔존 용매 함량을 함유하는 고형 투약 형태를 의미한다. 잔존 용매는 고형 투약 형태의 수분을 측정함에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 바람직하게는 단계 c) 후, 또는 만일 지속 방출 코팅의 형태에서 추가의 코팅이 단계 c) 후에 적용된 경우 단계 d) 후 본 발명 고형 투약 형태는 10% 미만, 바람직하게는 7% 미만, 더 바람직하게는 5% 미만, 더욱 더 바람직하게는 3% 미만, 더욱 더 바람직하게는 미만 그리고 가장 바람직하게는 1.5% 미만의 수분을 함유한다. 임의의 주어진 고형 투약 형태의 수분을 결정하는 하나의 방법은 건조에 의한 순실 (LOD) 기술이다. 예를 들어 고형 투약 형태에 함유된 수분의 양은 105°C에서 1시간 동안 LOD를 사용하여 중량측정으로 측정될 수 있다.

[0267] 본 발명에 대해 사용된 바와 같은 항체 및 그것의 기능적 단편의 활성 및 안정성은 온도 변동 같은 외부 스트레스에 대해 그리고 특히 고온에 대해 매우 민감하다. 따라서, 본 발명의 방법에 따르면 건조하는 동안 온도는 예컨대 항체 및 그것의 기능적 단편의 활성 및 안정성을 보호하고 동시에 습식 약물 층상 불활성 코어 단위의 효율적인 건조를 가능하게 하기 위한 것이다.

[0268] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 습식 약물 층상 불활성 코어 단위는 단계 b)와 동시에 건조된다. 습식 약물을 층상 불활성 코어 단위는 유동층의 유입구 기류를 사용하여 단계 b)와 동시에 건조될 수 있다. 본 발명에 따르면, 습식 약물 층상 불활성 코어 단위의 동시 건조는 즉시 방출 약물 코팅물, 즉 적어도 하나의 중합체 결합제가 상기에서 정의된 바와 같이 즉시 방출에 대해 적합한 약물 코팅물에 대해 특히 적합하다. 습식 약물을 층상 불활성 코어 단위의 동시 건조는 1 단계로 스프레이 코팅과 불활성 코어 단위의 건조를 배합시킴에 의해 처리 시간을 감소시키는 이점을 갖는다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 바람직하게는 유동층 분무 코팅기가 사용되고, 습식 약물을 층상 불활성 코어 단위가 단계 b)와 동시에 건조되는 경우, 유입구 공기는 최대 65°C, 바람직하게는 최대 60°C, 더 바람직하게는 최대 55°C, 더 바람직하게는 40 내지 50°C의 온도를 갖는다.

[0269] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 습식 약물을 층상 불활성 코어 단위는 단계 b)가 완료된 후 건조된다. 수성 환경에서 지속 방출을 위해 의도된 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는 약물 코팅물의 경우, 단계 b)가 완료된 후 습식 약물을 층상 불활성 코어 단위를 건조하는 것은 중합체 코팅 경화에 기인하여 수득한 약물 코팅의 지속된 방출 프로파일을 개선한다는 것이 본 발명자들에 의해 밝혀졌다. 따라서 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 단계 b)가 완료된 후 건조된 습식 약물을 층상 불활성 코어 단위는 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함한다.

[0270] 나아가, 본 발명자들은 약물 코팅에서 중합체 결합제가 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는 경

우, 주어진 온도로 설정된 유동층 장비 또는 오븐에서 단계 b) 후 습식 약물 층상 불활성 코어를 건조하는 것은 수득한 약물 코팅의 용해 거동을 급격하게 개선하여, 수성 환경에서 약물 코팅으로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 개선된 지속된 방출 프로파일을 제공한다는 것을 놀랍게도 발견하였다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "오븐"은 그것의 가장 넓은 의미, 즉 가열 및 건조를 위해 사용된 챔버인 것으로 이해되어야 하고, 또한 예를 들어 용어 "건조 캐비닛"을 포함한다. 본 발명 방법의 목적에 대해 적합한 오븐 또는 건조 캐비닛은 당해 기술에 공지되어 있다. 본 발명 방법의 목적에 대해 적합한 유동층 장비는 당 업계에서 알려져 있고, 예를 들어 대규모 유동층 장비를 포함한다. 단계 b)가 완료된 후 건조되는 경우, 습식 약물 층상 불활성 코어 단위가 건조되는 이것이 약물 코팅에 포함된 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성을 보전하는 한 특별히 제한되지 않는다. 단계 b)가 완료된 후 건조하는 동안 65°C 이하의 온도는 약물 코팅에서의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성을 보전하면서, 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는 습식 약물 층상 불활성 코어 단위가 최적의 지속된 방출 프로파일을 일으키기에 충분히 건조되도록 하는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는 습식 약물 층상 불활성 코어 단위의 건조 동안, 온도는 65°C 이하, 바람직하게는 60°C 이하, 더 바람직하게는 55°C 이하이다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는 습식 약물 층상 불활성 코어 단위의 건조 동안, 온도는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편 용융 온도 ( $T_m$ )보다 낮다. 상기는 1 초과 항체 또는 기능적 단편이 습식 약물 층상 불활성 코어 단위에 포함된 경우에 온도는 최저  $T_m$ 을 갖는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 용융 온도 ( $T_m$ )보다 낮게되어야 한다는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 습식 약물 층상 불활성 코어 단위는 건조 고형 투약 형태가 수득될 때까지 건조될 수 있다. 고형 투약 형태는 활성제 코팅 액체에서 사용된 용매의 큰 비율이 증발에 의해 제거될 때 건조된다. 본 발명의 일 구현예에서 고형 투약 형태는 고형 투약 형태의 잔존 용매 함량이 고형 투약 형태의 총 중량에 대하여 바람직하게는 15% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만 더욱 더 바람직하게는 7% 미만, 더욱 더 바람직하게는 5% 미만, 가장 바람직하게는 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 미만일 때 건조된 것으로 이해된다. 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는 습식 약물 층상 불활성 코어 단위는 최대 30시간 동안, 더 바람직하게는 약 30분 내지 24시간 동안 건조된다. 건조는 추가로 진공에 의해 보조될 수 있다.

[0271]

일 구현예에 따르면, 본 발명 방법은 단계 c) 후, 스프레이 코팅, 바람직하게는 유동층 스프레이 코팅을 사용하여 지속 방출 코팅 액체로 단계 c)의 고형 투약 형태를 적충화함에 의해 지속 방출 코팅의 형태로 적어도 하나의 추가의 코팅을 적용하고, 그 다음 오븐 또는 유동층 장비를 사용하여 습식 층상 고형 투약 형태를 건조하는, d)의 단계를 추가로 포함한다.

[0272]

단계 d)에서 사용되는 적어도 하나의 지속 방출 폴리머는 이것이 고형 투약 형태로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 지속 방출을 보장하는 한 특별히 제한되지 않는다. 지속 방출 코팅의 경우, 적어도 하나의 지속 방출 폴리머가 폴리머로서 사용될 수 있다. 그러나 1 초과, 예를 들어 2, 3 또는 4개의 지속 방출 폴리머가 지속 방출 코팅 액체의 폴리머로서 사용될 수 있다.

[0273]

본 발명의 단계 d)의 지속 방출 코팅에 적합한 지속 방출 폴리머는 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2 : 1 (예를 들어 Eudragit® NM 30D, Eudragit® NE 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D); 에틸셀룰로스 (예를 들어 Surelease® 또는 Aquacoat® ECD), 폴리비닐 아세테이트 (예를 들어 Kollicoat® SR 30D)를 포함한다. 본 발명의 일 구현예에서 적어도 하나의 지속 방출 폴리머는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2 : 1 (예를 들어 Eudragit® NM 30D, Eudragit® NE 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D); 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D); 에틸셀룰로스 (예를 들어 Surelease® 또는 Aquacoat® ECD), 폴리비닐 아세테이트 (예를 들어 Kollicoat® SR 30D); 및 이들의 조합. 본 발명의 바람직한 구현예에서 지속 방출 폴리머는 수성 분산물의 형태로 제공된다.

[0274]

단계 d)의 지속 방출 코팅 액체에서 지속 방출 폴리머의 농도는 이것이 스프레이 코팅을 사용하여 약물 층상 불활성 코어 단위에 지속 방출 코팅 액체의 적용을 허용하고; 수득한 지속 방출 코팅이 수성 환경에 대해 약물 코팅 위에 침착된 지속 방출 코팅을 포함하는 고형 투약 형태의 노출시 약물 코팅에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 지속된 방출 프로파일을 일으키는 한 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서,

지속 방출 코팅 액체는 튜우빙 및 분무식 노즐의 막힘을 최소화하면서 처리 속도 (즉 분무 속도)를 최대화하는 폴리머의 농도를 포함한다. 본 발명의 바람직한 구현예에서 지속 방출 코팅 액체는 지속 방출 코팅 액체의 총 중량에 대하여 0.1-20 wt.-%, 바람직하게는 1-15 wt.-%, 더 바람직하게는 2-10 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 5-10 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 6-9 wt.-%, 예를 들어 약 7-9 wt.-%, 약 6-8.5 wt.-%, 6.5-8 wt.-%, 약 7-7.5 wt.-%, 또는 약 8 wt.-% 지속 방출 폴리머를 포함한다.

[0275] 약물 코팅된 불활성 코어 단위 상에 침착된 지속 방출 코팅의 양은 지속 방출 코팅의 더 높은 양이 수성 환경에서 고형 투약 형태로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 방출을 늦추도록, 지속된 방출 프로파일에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 단계 d) 후 고형 투약 형태는 단계 d) 전 고형 투약 형태에 대비하여 1-35 wt.-%, 바람직하게는 2.5-25 wt.-%, 예를 들어 4.5-25 wt.-%, 5-20 wt.-%, 또는 10-20 wt.-%의 폴리머 중량 증가를 포함한다.

[0276] 지속 방출 코팅 액체는 스프레이 코팅, 바람직하게는 유동층 스프레이 코팅을 사용하여 단계 c)의 건조된 고형 투약 형태 (즉 약물 코팅된 불활성 코어 단위)에 적용된다. 일반적으로 스프레이 코팅 및 특히 유동층 스프레이 코팅에 대한 일반적인 파라미터에 관하여, 이것은 본 발명 방법의 단계 b)에 대해 상기 기재된 파라미터 및 설정에 대해 언급된다. 유동층 코팅기를 사용한 단계 d) 동안 본 발명의 일 구현예에서, 유동층 코팅기에서 유입구 공기 온도는 65°C 이하, 바람직하게는 35-60°C, 더 바람직하게는 45-55°C이고 및/또는 노즐에서 분무화하는 압력은 10-100 kPa, 바람직하게는 10-100 kPa, 더 바람직하게는 25-100 kPa이다.

[0277] 습식 충상 고형 투약 형태가 오븐 또는 유동층에서 건조되는 온도는 약물 코팅에 포함된 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성이 보전되고 수득한 투약 형태가 건조되기에 충분한 온도가 보장되는 한 특별히 제한되지 않는다. 65°C 이하, 바람직하게는 약 40-60°C의 온도가 약물 코팅에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성을 보전하면서, 적어도 하나의 지속 방출 폴리머를 포함하는 습식 충상 고형 투약 형태가 최적의 지속된 방출 프로파일을 일으키기에 충분히 건조되도록 한다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 오븐 또는 유동층의 온도는, 적어도 하나의 지속 방출 폴리머를 포함하는 단계 d)의 습식 충상 고형 투약 형태의 건조 동안 65°C 이하, 바람직하게는 약 40-60°C이다.

[0278] 습식 충상 고형 투약 형태는 약물 코팅 및 약물 충상의 지속 방출 코팅을 포함하는 건조 고형 투약 형태가 수득될 때까지 건조될 수 있다. 고형 투약 형태의 지속 방출 코팅은 단계 c)의 건조된 고형 투약 형태에 적용된 지속 방출 코팅 액체에 사용된 용매의 큰 비율이 증발에 의해 제거되었을 때 건조된다. 본 발명의 일 구현예에서 단계 d)의 지속 방출 코팅은 고형 투약 형태의 잔존 용매 함량이 고형 투약 형태의 총 중량에 대하여 바람직하게는 15% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만 더욱 더 바람직하게는 7% 미만, 더욱 더 바람직하게는 5% 미만, 가장 바람직하게는 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 미만일 때 건조된 것으로 이해된다.

[0279] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 지속 방출 코팅 액체는 항-점착제를 추가로 포함한다. 항-점착제는 바람직하게는 활성제 코팅 액체에 대해 상기에 열거된 군으로부터 선택된 것이고, 바람직하게는 폴리머 고체의 총량에 대비하여 0.5-50 wt.-%, 바람직하게는 1-30 wt.-%, 더 바람직하게는 5-20 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 약 10 wt.-%의 양으로 지속 방출 코팅 액체에 존재한다. 특히 지속 방출 폴리머가 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.1 (예를 들어 Eudragit® RS 30D), 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1 : 2 : 0.2 (예를 들어 Eudragit® RL 30D), 이들의 조합, 및 동종의 것인 경우, 예를 들어 코팅 액체에서 폴리머 고체의 총량에 대비하여 10 wt.-%의 양으로의 항-점착제는 응집을 최소화할 수 있다.

[0280] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 단계 d)에서의 지속 방출 코팅 액체는 적어도 하나의 가소제를 포함한다. 가소제의 사용은 수득한 지속 방출 코팅의 완전성 및 지속된 방출 프로파일을 포함하여, 수득한 지속 방출 코팅의 특성을 상당히 개선할 수 있다. 지속 방출 코팅 액체에 포함된 가소제의 유형은 수성 환경에서 지속된 방출 프로파일에 영향을 줄 수 있다.

[0281] 지속 방출 코팅 액체에 사용되는 가소제는 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 가소제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 트리에틸 시트레이트 (TEC), 폴리에틸렌 글리콜, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 부틸 시트레이트, 폴리소르베이트, 1, 2-폴리프로필렌 글리콜 및 디부틸 세바케이트 (DBS), 바람직하게는 DBS. 지속 방출 코팅 액체에 사용되는 가소제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 지속 방출 코팅 액체는 지속 방출 코팅 액체 내 지속 방출 폴리머 고체의 총 중량에 대하여 5-35 wt.-%, 바람직하게는 10-30 wt.-%, 더 바람직하게는 약 20-25 wt.-% 가소제를 포함한다.

[0282] 예를 들어 20시간 또는 24시간의 기간에 걸쳐 느리고 일정한 지속 방출이 바람직한 고형 투약 형태의 경우, (보다 친수성 가소제에 비교하여) DBS 같은 소수성 가소제가 아주 유리한 결과를 제공하여, 약물 층으로부터 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 느리고 보다 일정한 방출을 일으킨다는 것이 본 발명자들에 의해 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 지속 방출 코팅 액체에서의 가소제는 DBS이다.

[0283] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 단계 d)에서의 지속 방출 코팅 액체는 적어도 하나의 유착 향상제를 포함한다. 지속 방출 코팅 액체에서 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 같은 유착 향상제의 존재는 수득한 지속 방출 코팅의 완전성 및 개선된 지속된 방출 프로파일을 포함하여, 얻어진 지속 방출 코팅의 특성을 상당히 개선시킬 수 있다는 것이 본 발명자들에 의해 밝혀졌다. 나아가, 지속 방출 코팅 액체에서 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 같은 유착 향상제의 존재는 고형 투약 형태를 발생시키기 위해 필요한 건조 시간을 상당히 감소시킬 수 있고, 그것에 의해 처리 시간 및 비용을 감소시킨다. 유착 향상제가 지속 방출 코팅 액체에 포함된 경우, 수득한 지속 방출 코팅은 수성 환경에서, 예를 들어 24시간의 경과에 걸쳐, 약물 층에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 훨씬 더 일정한 방출 속도를 초래할 수 있다. 마지막으로, 지속 방출 코팅 액체에 유착 향상제의 존재는 중합체 수성 분산물을 사용할 때 막을 건조하는데 대한 그것의 궁극적 영향에 기인하여, 유착 향상제가 존재하지 않을 때와 비교가능하게 서방형이고 비교할만한 방출 프로파일의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 발생시키는데 필요한 지속 방출 코팅의 양을 상당히 감소시킬 수 있다.

[0284] 지속 방출 코팅 액체에 사용되는 유착 향상제는 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 지속 방출 코팅 액체에 사용되는 유착 향상제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 28, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 폴리소르베이트 85, 폴록사머 124, 폴록사머 181, 폴록사머 188, 폴록사머 237, 폴록사머 331, 폴록사머 338 및 폴록사머 407, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리에톡실화된 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, 매크로골 15 하이드록시스테아레이트, 폴리옥실 15 하이드록시스테아레이트, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글리세라이드, D-a-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노팔미테이트, 지방 알코올 예컨대 세틸 알코올 또는 올레일 알코올, 나이트륨 글라이콜레이트, 나이트륨 데(s)옥시콜레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 알킬 글리코사이드, 알킬 폴리글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 데실 말토시드, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol™ 90), 및 이들의 조합. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 지속 방출 코팅 액체에 사용되는 유착 향상제는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예를 들어 Lauroglycol™ 90)이다. 지속 방출 코팅 액체에 사용되는 유착 향상제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 지속 방출 코팅 액체는 지속 방출 코팅 액체 내 지속 방출 폴리머 고체의 총 중량에 대하여 1-20 wt.-%, 바람직하게는 2-15 wt.-%, 더 바람직하게는 5-10 wt.-% 유착 향상제를 포함한다.

[0285] 본 발명의 일 구현예에서, 단계 d)의 지속 방출 코팅은 수용액의 연속적 진탕 하에서 수용액에 고형 투약 형태를 계속해서 침지하는 정의된 기간 (예를 들어 4시간, 또는 6시간, 또는 8시간, 또는 10시간, 또는 12시간, 또는 14시간, 또는 16시간, 또는 18시간, 또는 20시간, 또는 22시간, 또는 24시간, 또는 26시간, 또는 28시간, 또는 30시간, 또는 32시간, 등) 내에 지속 방출에서 고형 투약 형태로부터 적어도 60%, 바람직하게는 적어도 70%, 더 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 90%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 98%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 99%, 가장 바람직하게는 적어도 99.5%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 회수를 허용한다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 단계 d)의 지속 방출 코팅은 적어도 8시간, 바람직하게는 적어도 12시간, 더 바람직하게는 적어도 16시간, 더욱 더 바람직하게는 적어도 20시간, 가장 바람직하게는 적어도 24시간에 걸쳐 실질적으로 일정한 방출 속도로 지속 방출에서, 수용액의 연속적 진탕 하에서 수용액에 고형 투약 형태를 계속해서 침지하는 정의된 기간 (예를 들어 4시간, 또는 6시간, 또는 8시간, 또는 10시간, 또는 12시간, 또는 14시간, 또는 16시간, 또는 18시간, 또는 20시간, 또는 22시간, 또는 24시간, 또는 26시간, 또는 28시간, 또는 30시간, 또는 32시간, 등) 내에 고형 투약 형태로부터 적어도 60%, 바람직하게는 적어도 70%, 더 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 90%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 98%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 99%, 가장 바람직하게는 적어도 99.5%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 회수를 허용한다.

[0286] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 단계 d)의 지속 방출 코팅은 수용액의 연속적 진탕 하에서 수용액에 고형 투약 형태를 계속해서 침지시 적어도 5시간, 바람직하게는 적어도 8시간, 더 바람직하게는 적어도 10시간, 더욱 더 바람직하게는 적어도 14시간, 더욱 더 바람직하게는 적어도 18시간, 더욱 더 바람직하게는 적어도 20시간, 가장

바람직하게는 적어도 24시간의 기간에 걸쳐 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 지속 방출을 보장한다 본 발명의 또 다른 구현예에서, 단계 d)의 지속 방출 코팅은 수용액의 연속적 진탕 하에서 수용액에 고형 투약 형태를 계속해서 침지시 적어도 5시간, 바람직하게는 적어도 8시간, 더 바람직하게는 적어도 10시간, 더욱 더 바람직하게는 적어도 14시간, 더욱 더 바람직하게는 적어도 18시간, 더욱 더 바람직하게는 적어도 20시간, 가장 바람직하게는 적어도 24시간에 걸쳐 실질적으로 일정한 방출 속도로 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 지속 방출을 보장한다.

[0287] 본 발명에 대해 사용된 항체 및 그것의 기능적 단편의 활성 및 안정성을 보전하기 위해, 본 발명에 따르면, 고형 투약 형태의 제조 동안 조건은 예컨대 (예를 들어 상승된 온도, 압력, 전단력, 효소적 오염, 등을 회피함에 의해) 항체 및 그것의 기능적 단편의 활성 및 안정성에 도움이 되도록 된다. 따라서, 본 발명의 일 구현예에서 단계 a) 및 c) 동안 임의의 시간에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 온도는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 용융 온도 ( $T_m$ )보다 낮다. 상기는 1 초과 항체 또는 기능적 단편이 약물 코팅에 포함된 경우에 온도는 최저  $T_m$ 을 갖는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 용융 온도 ( $T_m$ )보다 낮게되어야 한다는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 본 발명의 대안적인 구현예에서 단계 a) 및 c) 동안 임의의 시간에서 항체 또는 그것의 기능적 단편의 온도는 65°C 미만, 바람직하게는 60°C 이하, 더 바람직하게는 55°C 이하이다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 단계 c) 후, 단계 d)로 지속 방출 코팅의 형태에서 적어도 하나의 추가의 코팅이 적용되는 경우, 단계 d) 동안 임의의 시간에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 포함하는 고형 투약 형태의 온도는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 용융 온도 ( $T_m$ )보다 낮다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 단계 c) 후, 단계 d)로 지속 방출 코팅의 형태에서 적어도 하나의 추가의 코팅이 적용되는 경우, 단계 d) 동안 임의의 시간에서 항체 또는 그것의 기능적 단편을 포함하는 고형 투약 형태의 온도는 65°C 이하, 바람직하게는 60°C 이하이다.

[0288] 본 발명 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태에서 항체 또는 그것의 기능적 단편의 양은 항체 또는 기능적 단편의 약리적 활성, 치료되는 정후, 표적화된 투약 레지던, 예상된 투여 방법, 최종 조성물의 완전성, 안정성 및 용해 거동 및 다른 유사한 이유에 따라 다양할 것이다. 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 양은 바람직하게는 단계 c) 후 약물 코팅된 및 건조된 고형 투약 형태의 총 중량을 기준으로 적어도 0.01 wt.-%, 더 바람직하게는 적어도 0.05 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 0.1 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 0.5 wt.-%, 0.7 wt.-% 또는 0.9 wt.-%, 가장 바람직하게는 적어도 2 wt.-%이다. 항체 또는 그것의 기능적 단편의 양은 바람직하게는 단계 c) 후 약물 코팅된 및 건조된 고형 투약 형태의 총 중량을 기준으로 일반적으로 최대 30 wt.-%, 더 바람직하게는 최대 25 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 15 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 최대 10 wt.-%이다.

[0289] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 단계 c) 후 약물 코팅된 및 건조된 고형 투약 형태는 0.01-25 wt.-%, 바람직하게는, 0.05-15 wt.-%, 더 바람직하게는 0.1-10 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.5-5 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.7-3 wt.-%, 더욱 더 바람직하게는 0.9-2.5 wt.-%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편을 포함한다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 약물 코팅은 건조된 약물 코팅의 총 중량에 대하여, 0.5-60 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편, 1-90 wt.-% 결합제, 0.001-70 wt.-% 완충액 및 0-20 wt.-% 항-점착제; 바람직하게는 5-50 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편, 10-90 wt.-% 결합제, 0.1-60 wt.-% 완충액 및 0-15 wt.-% 항-점착제; 더 바람직하게는 10-50 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편, 20-85 wt.-% 결합제, 0.1-60 wt.-% 완충액 및 0.5-10 wt.-% 항-점착제; 가장 바람직하게는 20-50 wt.-% 항체 또는 그것의 기능적 단편, 30-80 wt.-% 결합제, 1-60 wt.-% 완충액 및 0-8 wt.-% 항-점착제를 포함한다.

[0290] 일 구현예에서, 본 발명 방법의 단계 c) 후 약물 코팅의 두께는 특별히 제한되지 않는다. 단계 c) 후 고형 투약 형태의 약물 코팅의 두께는 주어진 농도의 항체 또는 그것의 기능적 단편 및 활성제 코팅 액체에서 주어진 제형 조성물에서 본 발명 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태에서의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 양을 결정한다.

[0291] 본 발명 방법은 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 활성 및 안정성이 본 발명 방법에 따라 제조된 고형 투약 형태에서 보존된다는 것을 보장한다. 항체 또는 이의 단편의 안정성 및 활성은 예를 들어 이랑체 및 다른 응집체로 존재하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 분획을 결정함에 의해 추정될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 이랑체 및 다른 응집체로 고형 투약 형태에 존재하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 총 함량의 분획은 활성제 코팅 액체에 항체 또는 그것의 기능적 단편을 부가하는 때에 이랑체 및 다른 응집체로 존재하는 총 항체 또는 그것의 기능적 단편의 분획 15% 초과, 바람직하게는 12%, 더 바람직하게는 10%, 더욱 더 바람직하게는 8%, 더욱 더 바람직하게는 7%, 더욱 더 바람직하게는 5%, 더욱 더 바람직하게는 3%, 2%, 또는 1.5%를 초과하지 않는다. 이랑체 및 다른 응집체로 존재하는 폴리펩타이드의 분획을 결정하는 방법은 당해 기술에

공지되어 있고, 예를 들어 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 포함한다.

- [0292] 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성을 또한 예를 들어 전장 항체의 단편 또는 그것의 기능적 단편으로 존재하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 분획을 결정함에 의해 추정될 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 구현예에서, 전장 항체의 단편 또는 그것의 기능적 단편으로 고형 투약 형태에 존재하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 총 함량의 분획은 결합 액체에 항체 또는 그것의 기능적 단편을 부가할 때에 비교하여 실질적으로 증가하지 않는다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "실질적으로"는 언급된 상태로부터 50% 이하, 바람직하게는 20% 이하, 더 바람직하게는 15% 이하, 더욱 더 바람직하게는 10% 이하, 더욱 더 바람직하게는 7% 이하, 더욱 더 바람직하게는 5% 이하, 3%, 2%, 1.5%, 또는 1%의 편차를 지칭한다.
- [0293] 본 발명의 추가 구현예에서, 전장 항체의 단편 또는 이의 단편으로 고형 투약 형태에 존재하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 총 함량의 분획은 활성제 코팅 액체에 항체 또는 그것의 기능적 단편을 부가하는 때에 전장 항체의 단편 또는 그것의 기능적 단편으로 존재하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 총 함량의 분획 15% 초과, 바람직하게는 12%, 더 바람직하게는 10%, 더욱 더 바람직하게는 8%, 더욱 더 바람직하게는 7%, 더욱 더 바람직하게는 5%, 더욱 더 바람직하게는 3%, 2%, 또는 1.5%를 초과하지 않는다. 전장 항체의 단편 또는 그것의 기능적 단편으로 존재하는 항체 또는 그것의 기능적 단편의 분획을 결정하는 방법은 당해 기술에 공지되어 있고, 예를 들어 마이크로칩 전기영동 분석을 포함한다.
- [0294] 본 발명의 일 구현예에서 항체 또는 그것의 기능적 단편은 환자의 위장관에서 국소 치료에 사용하기에 적합하다. 본 발명의 맥락에서 용어 "국소 치료"는 예를 들어 주입, 주사 또는 이식에 의해, 항체 또는 그것의 기능적 단편을 포함하는 투약 형태의 전신 적용과는 대조적으로, 고형 투약 형태의 국소 적용을 기술하기 위해 사용된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "위장관"은 연속적 통로를 형성하는, 구강과 항문 사이의 모든 구조를 포함하고, 섭취된 물질을 소화하고, 영양소를 흡수하고, 대변을 배출시키는 것을 담당하는 인간 몸체의 기관의 시스템을 기술한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "환자"는 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 투여에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 병태를 앓고 있거나 앓기 쉬운 살아있는 유기체를 지칭한다. 바람직한 구현예에서, 환자는 인간이다.
- [0295] 하나 또는 다중 고형 투약 형태의 형태에서 약제학적 조성물은 상기 부류의 항체 및 그것의 기능적 단편의 매일 1회 전달을 허용한다. 위장관, 예를 들어 회장 또는 대장에서의 국소 치료는 상부 위장관에서 약물의 방출 또는 불필요한 전신 흡수로 인해 발생하는 부작용을 최소화하면서 높은 항체 또는 그것의 기능적 단편의 높은 국소 농도를 제공함으로써 회장 및 대장의 질환의 향상된 치료를 위해 위장 벽의 특이적 표적화를 보장한다.
- [0296] 따라서 본 발명의 또 다른 구현예에서 본 발명 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태는 위장관, 바람직하게는 회장 및 대장에서의 질환의 치료에 사용하기 위한 것이다. 그와 같은 질환은 예를 들어 IBD, 암 (예컨대 결장직장암 또는 소장 암), 소아지방변증, 소장 및 결장의 감염 (예컨대 클로스트리듐 디피실레 감염), 및 설사를 포함한다. 본 발명의 바람직한 구현예에서 본 발명 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태는 IBD, 예를 들어 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0297] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태는 경구 투여를 위한 것이다. 본 발명의 문맥에서 "경구 투여"는 입을 통해 위장관 안으로 고형 투약 형태의 도입을 의미한다.
- [0298] 본 발명의 일 구현예에 따르면 지연 방출 코팅의 형태에서 적어도 하나의 추가의 코팅이 단계 c)에서 건조 후, 또는 만일 지속 방출 코팅의 형태에서 적어도 하나의 추가의 코팅이 단계 d)로 적용된 경우 단계 d) 후 고형 투약 형태에 적용된다. 본 발명의 의미 내에서 지연 방출 코팅은 특이적 사건, 예를 들어 화학적 또는 효소적 유발제의 형태에서 또는 용액에 액침된 정의된 양의 시간의 경과가 발생할 때까지 고형 투약 형태로부터 항체 또는 그것의 기능적 단편의 방출을 방지하는 코팅이다.
- [0299] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태는 위장관의 회장 전, 바람직하게는 말단 회장 전, 더 바람직하게는 회장결장 영역 전, 대안적으로 상행 결장 전, 횡행 결장 전 또는 하행 결장 전에 조성물을 방출을 방지하는 지연 방출 코팅으로 코팅된, 펠릿, 비드, 구형체, 미니 구형체, 정제, 미니 정제, 또는 파립의 형태로, 경구 투여를 위한 것이다. 회장결장 영역은 소장이 대장과 병합되는 위장관의 영역이다. 대장은 위장관의 끝에서 두 번째 섹션이고 맹장, 결장 및 직장으로 추가로 세분될 수 있다. 결장은 상행, 횡행 및 하행 결장으로 추가로 세분된다. 말단 회장은 소장의 끝에서 두 번째 섹션이고 맹장에 직접적으로 인접한다.
- [0300] 지연 방출 코팅을 적용하기 위한 접근법은 이것이 약물 코팅에서 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 안정성 및 활성에 영향을 주지 않는 한 특별히 제한되지 않는다. 지연 방출 코팅을 적용하기 위한 방법은 당

해 기술에 공지되어 있다. 본 발명의 일 구현예에서 지연 방출 코팅은 스프레이 코팅, 바람직하게는 유동층 스프레이 코팅에 의해 적용된다.

[0301] 고형 투약 형태의 지연 방출, 특히 경구 투여시 회장 또는 대장에서 표적 방출을 위한 코팅 물질은 당해 기술에 공지되어 있다. 이들은 특이적 pH 이상에서 붕해하는 코팅 물질, 위장관에서 특이적 체류 시간 후 붕해하는 코팅 물질 및 장의 특정 영역의 마이크로플로라에 특이적인 효소적 촉발자에 기인하여 붕해하는 코팅 물질로 세분될 수 있다. 대장에 대해 표적화하기 위한 이들 3개 상이한 카테고리의 코팅 물질은 예를 들어 Bansal et al. (Polim. Med. 2014, 44, 2, 109–118)에서 검토되었다. 이러한 코팅 물질의 사용은 또한 예를 들어 WO2007/122374A2, WO0176562A1, WO03068196A1 및 GB2367002A에 기재되었다. 본 발명의 일 구현예에서 지연 방출 코팅은 pH-의존적으로 붕해하는 코팅 물질, 시간-의존적으로 붕해하는 코팅 물질, 장내 환경에서 (바람직하게는 회장 및 대장의 장내 환경에서) 효소적 촉발자에 기인하여 붕해하는 코팅 물질 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 포함한다.

[0302] pH-의존적으로 붕해하는 코팅 물질 중에 바람직한 코팅 물질은 폴리 비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 HP-50, HP-55 또는 HP-55S, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트 (HPMCAS), 폴리(메타크릴산, 에틸 아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L100-55, Eudragit® L30D-55), 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L-100, Eudragit® L12.5), 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S-100, Eudragit® S12.5, Eudragit® FS30D), 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 시간-의존적으로 붕해하는 코팅 물질 중에 바람직한 코팅 물질은 Eudragit® RL, Eudragit® RS, 에틸셀룰로스 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 큰 장내 환경에서 효소적 촉발자에 기인하여 붕해하는 코팅 물질 중에 바람직한 코팅 물질은 콘드로이틴 살레이트, 팩틴, 구아르 검, 키토산, 이눌린, 락툴로스, 라피노오스, 스타키오스, 알기네이트, 텍스트란, 크산탄 검, 로커스트 빈 검, 아라비노갈락탄, 사이클로텍스트린, 폴루란, 카라기난, 스클레로글루칸, 키틴, 커듀란, 레반, 아밀로팩틴, 전분, 아밀로스, 저항성 전분, 아조 결합 할피 박테리아에 의해 분해된 아조 화합물, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 지연 방출 코팅은 선택적으로, 예를 들어, 상기 구현예의 하나에서 열거된 것과 같은 적어도 하나의 추가의 부형제를 포함한다.

[0303] 본 발명의 일 구현예에서 지연 방출 코팅을 위한 코팅 물질은 상기에 열거된, pH-의존적으로 붕해하는 코팅 물질, 시간-의존적으로 붕해하는 코팅 물질, 장내 환경에서 효소적 촉발자에 기인하여 붕해하는 코팅 물질 및 이들의 조합으로부터 선택된 성분들 중 1, 2, 3, 등을 포함한다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 지연 방출 코팅은 pH-의존적으로 붕해하는 적어도 하나의 코팅 물질과 큰 장내 환경에서 효소적 촉발자에 기인하여 붕해하는 적어도 하나의 코팅 물질의 조합을 포함한다.

[0304] 예를 들어, 지연 방출 코팅은 맹장에서 개시하고, 그리고 상행, 횡행, 및 하행 결장을 통해 지속하고, S자형 결장에서 종료하는, 대장에서 전적으로 항체 또는 그것의 기능적 단편의 전달을 집중하도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 지연 방출 코팅은 공장에서 항체 또는 그것의 기능적 단편의 전달을 시작하고 횡행 결장에서 방출을 종료하도록 설계될 수 있다. 가능성 및 조합은 무수하다.

[0305] 본 발명의 일 구현예에서, 지연 방출 코팅은 적어도 하나의 pH 감수성 (장의) 폴리머, 예를 들어 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2, 및 콘드로이틴 살레이트, 사이클로텍스트린, 키토산, 텍스트란, 아라비노갈락탄, 아밀로스, 폴루란, 카라기난, 스클레로글루칸, 키틴, 커듀란, 레반, 아밀로팩틴, 전분, 저항성 전분, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 다당류, 예를 들어 저항성 전분의 조합을 포함한다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 지연 방출 코팅은 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S) 및 저항성 전분 (예를 들어 Phloral® 테크놀로지)의 조합이다. 적어도 하나의 성분, 예를 들어 적어도 하나의 장용성 중합체, 예를 들어 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2, 및 적어도 하나의 다당류, 예를 들어 저항성 전분의 조합을 포함하는 지연 방출 코팅은 유기 용매, 유기 용매의 혼합물 또는 적어도 하나의 유기 용매와 물의 혼합물에 분산될 수 있고, 그 다음 예를 들어 유동층 스프레이 코팅에 의해 고형 투약 형태에 적용된다.

[0306] 또 다른 구현예에서, 지연 방출 코팅은 i) pH 8로 조정된 부분적으로 중화된 pH 감수성 (장의) 폴리머 (예를 들어 pH 8로 조정된 중화된 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2)를 포함하고 완충액 염을 함유하는 내부 코팅, 및 ii) 적어도 하나의 장용성 중합체 (바람직하게는 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2) 및 콘드로이틴 살레이트, 사이클로텍스트린, 키토산, 텍스트란, 아라비노갈락탄, 아밀로스, 폴루란, 카라기난, 스클레로글루칸, 키틴, 커듀란, 레반, 아밀로팩틴, 전분, 저항성 전분, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나

의 다당류, 바람직하게는 저항성 전분 (예를 들어 OPTICORE™)의 조합을 포함하는 외부 코팅을 포함한다. 자연 방출 코팅을 위한 다른 바람직한 구현에는 WO2007122374A2에서 개시된 구현에 중에서 찾을 수 있다. 본 발명의 추가 양태에 따르면, 추가의 단계에서 상기에 기재된 구현에 중 하나에 따른 본 발명 방법에 의해 제조된 다중 고형 투약 형태 단위를 포함하는 샤프트/스틱 팩, 회전타원체/구형체, 정제, 스트로우 디바이스 (즉 X-Straw®) 또는 캡슐 (예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐)이 또는 제공된다 (다중미립자 약물 전달 시스템). 다중 고형 투약 형태 단위를 포함하는 샤프트/스틱 팩, 정제 또는 캡슐을 제조하는 방법은 당해 기술에 공지되어 있다. 샤프트/스틱 팩, 스트로우 디바이스 (Xstraw®), 회전타원체/구형체, 정제 또는 캡슐은 인간 환자에게 경구 투여에 적합한 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 총량을 포함할 수 있다. 또 다른 구현에서, 샤프트/스틱 팩, 스트로우 디바이스 (Xstraw®), 정제 또는 캡슐은 인간 환자에게 경구 투여에 적합한 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 치료적으로 효과적인 용량을 포함한다.

[0307]

본 발명의 대안적인 구현에서, 상기 본 발명 구현에 중 하나에 기재된 바와 같이, 본 발명 방법의 단계 a) 내지 c), 또는 대안적으로 단계 a) 내지 d)에 의해 제조된 다중 고형 투약 형태 단위는 다중미립자 약물 전달 시스템, 예를 들어 정제, 회전타원체/구형체, 또는 캡슐 안으로 조합될 수 있다. 이러한 다중 단위를 포함하는 정제 또는 캡슐을 제조하는 방법은 당해 기술에 공지되어 있다. 이렇게 제조된 다중미립자 약물 전달 시스템 (예를 들어 정제, 회전타원체/구형체 또는 캡슐은 그런 다음 상기에 기재된 바와 같이 자연 방출 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0308]

상기 구현에서 기재된 바와 같은 고형 투약 형태를 제조하는 방법에 부가하여, 본 발명은 추가로 상기 기재된 구현에 중 어느 하나에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 방법에 의해 수득될 수 있는 고형 투약 형태에 관한 것이다. 본 발명의 고형 투약 형태는 펠릿, 비드, 구형체, 미니 구형체, 파립, 정제 또는 미니 정제의 형태로 될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 기재된 본 발명 방법에 의해 제조된 다중 고형 투약 형태를 포함하는 샤프트/스틱 팩, 스트로우 디바이스 (XStraw®), 캡슐, 회전타원체/구형체 또는 정제/미니 정제의 형태에서의 다중미립자 약물 전달 시스템에 관한 것이다. 게다가, 본 발명은 위장 질환, 예를 들어 IBD, 결장직장암, 소장 암, 소아지방변증, 또는 위장 감염 (예를 들어 클로스트리듐 디피실레 감염), 바람직하게는 IBD, 예를 들어 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료에 사용하기 위한 상기 고형 투약 형태 및 다중미립자 약물 전달 시스템에 관한 것이다. 본 발명은 또한 환자의 위장관에서 국소 치료에 사용하기 위한 상기 기재된 본 발명 방법에 의해 제조된 고형 투약 형태 및 다중미립자 약물 전달 시스템에 관한 것이다. 마지막으로 본 발명은 위장 질환, 바람직하게는 IBD, 결장직장암, 소장 암, 또는 위장 감염, 더 바람직하게는 IBD를 앓고 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 상기 본 발명 고형 투약 형태 및 다중미립자 약물 전달 시스템에 관한 것이다.

[0309]

추가 양태에서 본 발명은 복수의 고형 투약 형태 단위 (즉 단일 고형 투약 형태, 예를 들어 회전타원체/구형체)를 포함하는 다중미립자 약물 전달 시스템에 관한 것으로, 각각의 고형 투약 형태 단위는 i) 불활성 코어 단위, 및 ii) 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합제, 및 선택적으로 항-점착제 및/또는 계면활성제를 포함하는 약물 코팅을 포함하고, 바람직하게는 각각의 고형 투약 형태 단위는 사전결정된 축 및 동일한 사전결정된 단면 프로파일을 가지고, 여기서 이들 고형 투약 형태 단위의 수로 적어도 80%, 바람직하게는 90%, 더 바람직하게는 95%는 0.7 내지 1.7 사이의 중앙 종횡비를 가지고, 상기 종횡비는 사전결정된 축을 따라 고형 투약 형태 단위 길이를 최소 단면 치수로 나눈 것으로 정의된다.

[0310]

본 발명의 다중미립자 약물 전달 시스템의 일 구현에 따르면, 중앙 종횡비는 0.8 이상, 바람직하게는 0.9 이상, 그리고 1.6 이하, 바람직하게는 1.5 이하, 더 바람직하게는 1.4, 더욱 더 바람직하게는 1.3 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.2 이하, 가장 바람직하게는 약 1이다. 본 발명의 다중미립자 약물 전달 시스템의 또 다른 구현 예에 따르면, 고형 투약 형태 단위는 0.9 미만, 바람직하게는 0.8 미만, 더 바람직하게는 0.7 미만, 더욱 더 바람직하게는 0.6, 가장 미만 바람직하게는 0.5 미만의 종횡비의 범위를 갖는다. 종횡비, 사전결정된 축, 사전결정된 단면 프로파일 및 범위 (정의 및 구현예를 포함함)에 관한 추가의 세부사항에 대해, EP 2 512 453의 개시 내용에 대해 참고로 한다. 고형 투약 형태 단위의 종횡비 및 범위에 관한 상기 정의 및 구현예는 상기 구현 예 중 어느 하나에 따른 본 발명 고형 투약 형태 및 상기 기재된 본 발명 방법의 구현에 중 어느 하나에 의해 제조된 고형 투약 형태에 동등하게 적용한다는 것을 이해해야 한다.

[0311]

본 발명의 추가의 구현에 따르면, 본 발명의 다중미립자 약물 전달 시스템은 고형 투약 형태 단위로부터 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 93%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 98%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 회수를 허용한다.

[0312] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 본 발명의 다중미립자 약물 전달 시스템은 연속적 진탕 하에서 수용액에 고형 투약 형태를 계속해서 침지하는 30분, 또는 1시간, 또는 2시간, 또는 4시간 이내에, 즉시 방출에서, 고형 투약 형태 단위로부터 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 93%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 98%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 회수를 허용한다.

[0313] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 다중미립자 약물 전달 시스템에 포함된 고형 투약 형태 단위는 지속 방출 고형 투약 형태 단위이다. 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 본 발명의 다중미립자 약물 전달 시스템은 연속적 진탕 하에서 수용액에 고형 투약 형태를 계속해서 침지하는 4시간, 또는 6시간, 또는 8시간, 또는 10시간, 또는 12시간, 또는 14시간, 또는 16시간, 또는 18시간, 또는 20시간, 또는 22시간, 또는 24시간, 또는 26시간, 또는 28시간, 또는 30시간, 또는 32시간, 또는 34시간, 또는 36시간, 등 내에, 즉시 방출에서, 고형 투약 형태 단위로부터 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 93%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 98%의 적어도 하나의 항체 또는 그것의 기능적 단편의 회수를 허용한다.

[0314] 다중미립자 약물 전달 시스템의 일 구현예에서, 고형 투약 형태 단위는 스프레이 코팅에 의해 불활성 코어 단위에 적용되는 약물 코팅에 항체 또는 그것의 기능적 단편, 완충액 및 적어도 하나의 중합체 결합체를 포함한다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 다중미립자 약물 전달 시스템에 포함된 고형 투약 형태 단위는 상기 기재된 구현예 중 어느 하나의 방법에 따른 약물 적층화에 의해 제조된 고형 투약 형태이다.

[0315] 본 발명의 추가 구현예에서, 다중미립자 약물 전달 시스템 또는 개별 고형 투약 형태 단위는 추가의 코팅으로 적용된 지연 방출 코팅을 포함한다. 다중미립자 약물 전달 시스템에 대한 추가의 구현예는 EP 2 512 453에서 발견될 수 있고 이들 구현예가 스페로나이징된/비-스페로나이징된 고형 투약 형태 단위에 대한 참고로서 EP 2 512 453에 개시되어 있는지 여부에 무관하게 본 발명에 적용 가능하다. 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 상기 구현 예 중 어느 하나에서 정의된 다중미립자 약물 전달 시스템에 포함된 단일 투약 형태 단위의 하나에 상응하는 단일 투약 형태 단위로 구성되는 고형 투약 형태에 관한 것이다.

[0316] 실시예

[0317] 실시예에 적용된 물질 및 방법

표 1: Caleva로부터의 미니코터를 사용한 공정 최적화를 위해 변경된 기기의 파라미터

기기의 파라미터	범위
실리콘 튜우빙 직경 (mm)	0.8 및 1.6
유량 (rpm)	2-4
유입구 온도 (°C)	40 - 55
팬 속도 (m/s)	12 - 15
용기 진동 빈도 (Hz)	10 - 14
분무화하는 압력 (kPa)	20 - 25
노즐 위치 (깊이), cm	10 - 15

[0319]

[0320] 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7의 조제

[0321] 시트레이트-TRIS 완충액은 200 mL의 0.1 M 시트르산 용액의 pH를 3.5로 조정하고 적절한 양의 0.1 M 나트륨 시트레이트 용액을 부가함에 의해 조제하였다. 수득한 시트레이트 완충액의 pH는 그 다음 적절한 양의 1M TRIS 용액을 부가함에 의해 7.0으로 조정되었다.

[0322]

충화

[0323] 펠릿 (Cellets®/Suglets®) 상으로 충화는 유동충 코팅기 (Minicoater)를 사용하여 수행되었다. 10 내지 20 g의 미세결정성 셀룰로스 펠릿 (Cellets®) 또는 수크로스 펠릿 (Suglets®)을 용기 안에 배치하고 45°C의 10 Hz 진탕 및 10분 동안 12 m/s 팬 속도 하에서 혼합하였다. 노즐은 펠릿 충 위의 결정된 높이에 배치하였다. 팬, 진탕기 및 가열기가 그 다음 켜지고, 분무는 펌프 및 분무화하는 공기를 캡에 의해 개시되었다. 표 1은 적층화 최적화를 위해 변경된 기기의 파라미터를 열거한다.

[0324] 마이크로침 전기영동 분석

- [0325] 마이크로칩 (labchip) 전기영동 분석은 표준 조건 및 설정을 사용하여 수행되었다. 요약하면, 아달리무맙을 함유하는 샘플의 상청액 ( $2 \mu\text{l}$ )이 비-환원 조건하에서 마이크로칩 젤 전기영동에 의해 단편의 존재에 대해 시험되었다. 모든 실험에서 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7 내에 아달리무맙  $1 \text{ mg/mL}$ 의 양성 대조군이 사용되었다. 샘플은 희석되어  $1 \text{ mg/mL}$ 의 아달리무맙 농도를 얻었다.
- [0326] 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)
- [0327] 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) - SEC는 표준 조건 및 설정을 사용하여 수행되었다. 요약하면, 아달리무맙을 함유하는 샘플의 상청액은 SEC에 의해 응집체 (이랑체, 올리고머)의 존재에 대해 시험되었다. 모든 실험에서 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7 내에 아달리무맙  $1 \text{ mg/mL}$ 의 양성 대조군이 사용되었다.
- [0328] 아달리무맙 안정성에 대한 공정 파라미터의 효과
- [0329] 아달리무맙에 대한 공정 파라미터의 효과는  $0.25 \text{ wt.\%}$  Syloid® 244FP 및  $5 \text{ mg/mL}$  아달리무맙을 함유하는  $2.5 \text{ wt.\%}$  HPMC 용액을 가공함에 의해 평가되었다.  $500 \mu\text{l}$ 의 코팅 혼탁액이 상이한 중간 처리 단계에서 샘플링되었다. 이랑체 및 다른 응집체의 형성, 단편, 및 총 단백질 함량은 각각 SEC, 마이크로칩 젤 전기영동, 및 브라드포드 방법에 의해 측정되었다. 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7 내에  $1 \text{ mg/mL}$  아달리무맙 용액이 양성 대조군 (표준)으로 사용되었다.
- [0330] 상대 습도 함량의 결정
- [0331] 불활성 코어 및 층상 미세결정성 셀룰로스/수크로스 펠릿 내 및 코팅된 펠릿 내에 함유된 수분 (물)의 양은  $105^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 건조에 의한 손실 (LOD)을 사용하여 중량측정으로 측정되었다.
- [0332] 아달리무맙 장입의 계산
- [0333] 아달리무맙의 이론적 장입은 고체 층상 물질의 양과 분무 혼탁액에서 알려진 아달리무맙 농도에 기초하여 계산된다. 따라서, 펠릿은 적층화 및 건조 전후에 계량되었다. 초기 불활성 코어, 아달리무맙 층상 및 지속 방출 코팅된 펠릿에 함유된 수분의 정확한 양은 반드시 고려되어야 한다.
- [0334] Eudragit® RS 30D로 아달리무맙 층상 펠릿의 코팅
- [0335] 아달리무맙 층상 펠릿 (HPMC-계 제형)은 Eudragit® RS 30D의 수성 재분산물로 추가로 코팅되었다. Eudragit® RS 30D의 제형은 Evonik 사로부터 표준 권고를 따랐다. Eudragit® RS 30D 코팅 혼탁액은 30% 고체 상업적 분산물로부터 10% 고체 함량에서 제조되었다.
- [0336] 달리 명시되지 않는 한, 트리에틸 시트레이트 (TEC)를 가소제로 사용하였고 Syloid® 244 FP를 항-점착제로 사용하였다. 과잉 코팅 혼탁액은 작은 배치 크기에 기인한 분무 손실을 고려하여 제조되었다. 아달리무맙 층상 펠릿은 표적 폴리머 중량 증가가 도달될 때까지 (5 - 25%) 코팅되었다. 코팅된 펠릿은 그 다음 최대 24시간 공기 순환으로 건조 캐비닛 (오븐)에서  $40^\circ\text{C}$ 에서 경화하였다. 선택된 제형에서, 프로필렌글리콜 모노라우레이트 (Lauroglycol™ 90)를 유착 향상제로 사용하였다.
- [0337] Aquacoat® ECD로 아달리무맙 층상 펠릿의 코팅
- [0338] 아달리무맙 층상 펠릿 (HPMC-계 제형)은 에틸셀룰로스 (Aquacoat® ECD)의 수성 재분산물로 추가로 코팅되었다. Aquacoat® ECD 제형은 항-점착제를 필요로 하지 않는다. 트리에틸 시트레이트 (TEC) 및 디부틸 세바케이트 (DBS)를 가소제로 사용하였다 (폴리머 고체 함량에 기초한 20 - 25%). 추가로, 선택된 제형은 또한 유착 향상제 (Lauroglycol™ 90)를 함유했다. 아달리무맙 층상 펠릿은 표적 폴리머 중량 증가가 도달될 때까지 (5 - 25%) 코팅되었다. 과잉 코팅 혼탁액은 작은 배치 크기에 기인한 분무 손실을 고려하여 제조되었다. 코팅된 펠릿은 그 다음 중간 샘플을 취하면서 최대 24시간 동안 공기 순환으로 건조 캐비닛 (오븐)에서  $60^\circ\text{C}$ 에서 경화하였다.
- [0339] 아달리무맙 방출
- [0340] 코팅된 펠릿 (Cellets®/Suglets®)의 용해는 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 코팅된 펠릿을 진탕함에 의해 수행되었다. 튜브당 계량된 코팅된 펠릿의 양은 이론적 아달리무맙 장입을 고려하여, 완충액에서 이론적 1 또는  $1.5 \text{ mg/mL}$  아달리무맙 농도를 생성하도록 계산되었다. 정의된 시점에서,  $200 \mu\text{l}$  상청액을 에펜도르프 튜브 안으로 피펫팅하고 필요하다면 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7로 희석하였다. 샘플을 그 다음 3000 rcf에서 5분 동안 원심분리하고 상청액을 그 다음 추가의 분석에 사용하였다.
- [0341] 총 단백질 결정

[0342] 총 단백질 정량화는 쿠마씨 플러스 검정 (Thermo Scientific)으로 브라드포드 방법에 따른 비색계에 의해 수행되었다. 간단히,  $6.6 \mu\text{l}$ 의 샘플을 일회용 큐벳의 바닥 안으로 퍼펙팅하고  $200 \mu\text{l}$ 의 쿠마씨 플러스 시약을 첨가하고  $500 \text{ rpm}$ 에서 30초 동안 진탕에 의해 혼합하였다. 샘플을 그 다음 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 그 후 분광측정기를 사용하여  $595 \text{ nm}$ 에서 흡광도를 기록하고 블랭크는 공제하였다. 정량화는 새롭게 제조된 표준 곡선을 사용하여 수행되었다.

#### [0343] ELISA 분석

[0344] TNF  $\alpha$ 에 대한 아달리무맙의 결합은 ELISA 방법에 의해 평가되었다. 간단히, 웰 플레이트를 1시간 동안 실온에서  $100 \mu\text{l}/\text{웰}$ 을 사용하여 PBS 내 인간 TNF  $\alpha$  ( $0.5 \text{ mg/mL}$ )로 코팅하였다. 아달리무맙 결합은 기질로 테트라메틸벤지딘 (TMB)을 사용하여  $0.05 \mu\text{g/mL}$ 의 HRP 아피니튜어 동키 항-인간 IgG (H+L)를 사용하여 평가되었다. 샘플은 원심분리되고  $10 \text{ ng/mL}$ 의 표적 아달리무맙 농도로 PBS 내  $1\%$  BSA로 회석되었다.

#### [0345] 결과

[0346] 표 1: 코팅된 펠릿의 조성물 요약

제형	불활성 코어	방출 프로파일
실시예 1	미세결정성 셀룰로스 펠릿	즉시 방출
실시예 2	수크로스 펠릿	즉시 방출
실시예 3	미세결정성 셀룰로스 펠릿	즉시 방출
실시예 4	미세결정성 셀룰로스 펠릿	즉시 방출
실시예 5	미세결정성 셀룰로스 펠릿	즉시 방출
비교예 1	수크로스 펠릿	즉시 방출
실시예 6	수크로스 펠릿	지속 방출
실시예 7	수크로스 펠릿	지속 방출
실시예 8	수크로스 펠릿	지속 방출
실시예 9	수크로스 펠릿	지속 방출
실시예 10	수크로스 펠릿	지속 방출
실시예 11	수크로스 펠릿	지속 방출
실시예 12	수크로스 펠릿	지속 방출
실시예 13	수크로스 펠릿	지속 방출
실시예 14	수크로스 펠릿	즉시 방출
실시예 15	수크로스 펠릿	즉시 방출
실시예 16	수크로스 펠릿	즉시 방출
실시예 17	수크로스 펠릿	즉시 방출

[0347]

#### [0348] 실험 1 - 펠릿의 즉시 방출 코팅

#### [0349] 아달리무맙 안정성에 대한 공정 파라미터의 영향

[0350]  $5 \text{ mg/mL}$  아달리무맙을 함유하는 HPMC-Syloid® 244 FP 혼탁액에서 아달리무맙에 대한 일부 공정 변수의 효과가 총 단백질 함량, 응집체 및 단편화의 관점에서 평가되었다 (도 1A-C). 아달리무맙은 각각의 처리 단계 후 분무액체로부터 완전하게 회수되어, 혼탁액이 수송되는 표면에 흡착되지 않았음을 나타낸다. 분무화 후 액적의 빠른 증발 (줄어든 용적)에 기인하여, 100% 이상의 명백한 더 높은 아달리무맙 회수가 관측된다. 양성 대조군 ( $1.0 \text{ mg/mL}$  표준)에 비교하여 이량체 함량 (도 1B)에서 유의미한 증가는 공정 동안 수집된 샘플에 대해 관측되지 않았다. 유사하게 양성 대조군에 비교하여 아달리무맙 단편에서 유의미한 증가는 나타나지 않았다 (도 1C).

#### [0351] 불활성 코어 단위 (펠릿) 상에 아달리무맙 적층화

[0352] 펠릿은 예비 위약 시험으로부터 결정된 최적화된 공정 파라미터를 사용하여 충상화되었다.

#### [0353] HPMC-충상 미세결정성 (Cellets®) 및 수크로스 (Suglets®) 펠릿으로부터 아달리무맙 방출

[0354] 도 2는 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 HPMC-충상 펠릿으로부터 아달리무맙의 방출을 도시한다. 초과시간에 시트레이트-TRIS pH 7 용해 완충액에서 회수된 아달리무맙은 총 단백질 결정에 의해 정량화되었다. 완전한 아달리무맙 방출은 양 사례에서 매우 빠르게 도달되었다. 기대된 대로, 적층화 공정에 대해 사용된 불활성 코어는 충상 항체의 방출에 대해 무관하다. 유사하게, 불활성 코어는 제형화 후 아달리무맙의 이량체 대 단량체 함량과

단편화 프로파일 및 용해 샘플로부터 회수에 대해 어떤 영향도 미치지 않았다 (데이터 도시되지 않음).

[0355] 도 3A는 경시적으로 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 HPMC-총상 펠릿으로부터 방출된 아달리무맙의 상대적인 이량체 대 단량체 함량을 도시한다. 아달리무맙 표준 (양성 대조군)에 비교하여 이량체 함량에서 유의미한 증가는 용해시에 관측되지 않아, 적층화 혼탁액에서 초기 아달리무맙 농도가 5 mg/ml 내지 14.2 mg/ml 사이에서 다양하고 펠릿 상에 아달리무맙 장입이 0.9 대지 2.7 wt% 사이로 다양한 실시예 3, 4 및 5에 대해 관측된 바와 같이 아달리무맙 장입과 초기 농도에 무관하였다. 도 3B는 경시적으로 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 방출된 아달리무맙의 상대적인 단편화 프로파일을 도시한다. 양성 대조군에 비교하여 상당한 단편화는 관측되지 않았다. 아달리무맙의 품질은 또한 산성 및 염기성 종 형성의 관점에서 보존되었다 (단백질 표면 전하에서의 유의차 없음) (데이터 도시되지 않음). 총상 펠릿으로부터 방출 후 응집, 단편화 및 산성 및 염기성 종 형성에 관한 유사한 결과가 메틸셀룰로스- 총상 펠릿에 대해 관측되었다 (데이터 도시되지 않음).

#### 실험 2 - 코팅 혼탁액에서 높은 아달리무맙 농도를 사용한 즉시 방출 코팅

[0357] 초기 코팅 혼탁액에서 아달리무맙 농도는 14.2 mg/mL로부터 25 mg/mL 또는 50 mg/mL로 증가되어, 공정 기간을 단축하고 공정 비용을 줄일 가능성이 있다 (도 4A 참고). 수득한 코팅된 펠릿 (실시예 14, 15, 16 및 17) 모두는 30분 이내에 완전한 방출로 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 빠른 방출 프로파일을 나타냈다 (도 4B). 따라서 방출 프로파일에 대해 코팅 혼탁액에서의 아달리무맙 농도는 영향을 미치지 않는다. 초기 혼탁액에서 사용된 최대 50mg/mL까지의 항체 농도에서의 증가 (실시예 14)는 1.0 mg/mL 아달리무맙 표준에 비교할 때 응집체에서 1.5% 초과의 증가율 및 단편에서 3% 증가율을 초래하지 않았다 (도 4C).

#### 실험 3 - 약물 코팅에서 지속 방출 중합체 결합제

[0359] 지속 방출 중합체 결합제가 약물 코팅에 봉입에 대해 시험되었다. 시험된 중합체 결합제는 Eudragit® NM 30D, Surelease® (메틸셀룰로스 수성 분산물) 및 Eudragit® RS 30D를 포함했다. 실시예 1에서 HPMC 및 MC에 대해 수행된 바와 같은 혼용성 연구는 아달리무맙 응집 및 단편화에서 유의미한 증가가 없음을 드러냈다 (데이터 도시되지 않음). 펠릿은 최적화된 적층화 파라미터를 사용하여 적어도 하나의 지속 방출 중합체 결합제를 포함하는 코팅 혼탁액으로 총상화되었다. 지속 방출 중합체 결합제 대 아달리무맙 농도의 비는 다양하였다. 중합체 결합제 대 항체의 비를 변경함에 의해 약물 코팅으로부터 항체 방출이 변형될 수 있음이 밝혀졌다.

#### 실험 4 - 아달리무맙 즉시 방출 코팅된 펠릿의 지속 방출 코팅

[0361] 지속 방출 코팅을 위한 개시 물질

[0362] 제1 단계에서, 아달리무맙은 이전에 기재된 바와 같이 10% Syloid® 244 FP (중합체 결합제 고체에 기초함)를 함유하는, HPMC-계 제형을 사용한 펠릿 (Suglets®) 상으로 총상화되었다. 후속으로, 아달리무맙 총상 펠릿은 지속 방출 폴리머로서 Eudragit® RS 30D 또는 Aquacoat® ECD로 코팅 시험에 대해 사용되었다.

#### Eudragit® RS 30D 코팅된 펠릿

[0364] 도 5A는 지속 방출 폴리머로서 Eudragit® RS 30D로 생산된 배치의 요약을 도시한다. 적용된 Eudragit® RS 30D 코팅의 양을 증가시키는 것 (6.89 wt.-%로부터 23.14 wt.-%로)은 시트레이트-TRIS pH 7 완충액에서 코팅된 펠릿으로부터 아달리무맙 방출 속도를 상당히 감소시켰다 (도 5B). 최저 코팅 양 (실시예 6)은 8시간 동안 아달리무맙 방출을 유지하기에 충분하였다. 최대 23.14 wt.-%까지 코팅 양을 증가시키는 것 (실시예 8)은 24시간 동안 지속 방출을 초래했다 (도 5B). 40°C에서 24시간의 건조 단계를 포함한, 제형 자체 및 공정 조건 및 기간은 실시예 8a-c (트리플리케이트)에서 기재된 바와 같이 코팅된 펠릿으로부터 방출된 후 아달리무맙의 안정성에 영향을 주지 않았다. 아달리무맙 표준 용액에 비교할 때 아달리무맙 응집 프로파일 및 단편화 프로파일의 관점에서 유의차는 나타나지 않았다 (도 5C).

[0365] 메틸셀룰로스 (Aquacoat ECD) 코팅된 펠릿에서 가소제로서 디부틸 세바케이트 (DBS) 및 트리에틸 시트레이트 (TEC)

[0366] DBS (소수성 가소제)를 TEC와 동일한 농도로 사용하였고 (폴리머 고체에 기초한, 25 wt.-%), 양자는 약 17% 폴리머 중량 증가로 코팅되었다 (도 6A). 가소제로 DBS (실시예 10)에 의한 TEC (실시예 9)의 대체는 코팅된 펠릿으로부터 아달리무맙 방출에 대해 상당한 영향을 미쳐, 펠릿에 적용된 약 동일한 양의 폴리머에 대해 아주 느린 아달리무맙 방출을 초래한다 (도 6B). 이것은 표적 약물 방출 프로파일 (즉 24시간 동안 약물 방출)이 보다 적은 지연 방출 폴리머로 달성될 수 있어, 코팅 공정을 더 짧고 저렴하게 할 수 있다는 것을 의미한다. TEC 및 DBS 양자에 대해, 2시간 동안 경화된 (건조된) 펠릿에 비교하여 24시간 동안 경화된 (건조된) 펠릿이 약간 더

느린 약물 방출을 나타내기 때문에, 경화 시간은 막 형성에서 역할을 수행한다. 사용된 가소제에 독립적으로, 응집체 및 단편 프로파일에서의 유의미한 증가는 아달리무맙 표준에 비교하여 용해 샘플로부터 아달리무맙에서 나타나지 않았다 (도 6C). 이것은 제형 조성물 또는 공정 (24시간 동안 60°C에서 경화 단계를 포함함)이 이들 구현예에서 항체의 안정성에 해롭지 않다는 것을 나타낸다.

**[0367] 실험 5 - 유착 향상제로 아달리무맙 즉시 방출 코팅된 펠릿의 지속 방출 코팅**

아달리무맙 총상 펠릿의 Eudragit® RS 30D 코팅이 반복되었고 유착 향상제 Laurogylcol 90이 첨가되었다 (도 7A-B 참고). 도 7B에서 나타낸 바와 같이, 유착 향상제 Laurogylcol 90의 첨가 (실시예 12)는 24시간 동안 경화된 펠릿에 대해 유착 향상제 없는 코팅 (실시예 6, 도 7B)에 비교하여 지속된 방출 프로파일 (1, 2 또는 24시간 동안 경화된 펠릿)을 현저하게 개선하였다. Eudragit® RS 30D 코팅 제형에 Laurogylcol 90의 첨가는 따라서 막 형성을 개선하였고 달성된 표적 방출 프로파일에 요구된 코팅 양을 현저하게 감소시켰다.

[0369] Laurogylcol 90이 없는 Aquacoat® ECD 지속 방출 코팅 (도 6B)에 비교하여, Laurogylcol 90과 조합하여 지속 방출 폴리머로 에틸셀룰로스 수성 분산물 (Aquacoat ECD)을 사용할 때 (도 8A) 유사한 효과가 관측되었다. 제형에 Laurogylcol 90의 첨가 (폴리머 고체에 기초한 10%wt)는 상이한 시간의 기간 (1 내지 24시간) 동안 경화된 펠릿에 대해 수득된 약물 방출 프로파일에서 상당한 차이의 결여에 의해 실증된 막 형성을 분명하게 개선하였다. 에틸셀룰로스의 제형에 Laurogylcol™ 90의 첨가, 또는 건조 캐비넷에서 60°C에서 최대 24시간 경화 (건조) 단계를 포함한 처리 조건은 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 용해 후 수집된 샘플에서 형성된 응집체 또는 단편에서 유의미한 증가를 초래하지 않았다 (도 8B).

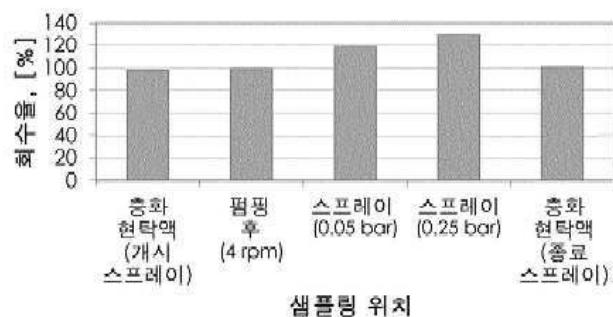
**[0370] 펠릿으로부터 방출 후 TNF  $\alpha$ 에 대한 아달리무맙의 결합 ELISA 분석**

[0371] 시트레이트-TRIS 완충액 pH 7에서 코팅된 펠릿으로부터 방출된 아달리무맙의 TNF  $\alpha$ 에 대한 결합을 평가하기 위해 ELISA 분석이 사용되었다 (도 9A-B). 도 9A에서의 실시예 8 (Eudragit® RS 30D 코팅된 펠릿) 및 도 9B에서의 실시예 13 (21.67% 폴리머 Aquacoat® ECD 체중 증가 코팅된 펠릿)의 용해 동안 회수된 아달리무맙으로부터의 ELISA 분석은 아달리무맙 완전성이 유지되고 아달리무맙은 TNF  $\alpha$ 에 결합할 수 있다는 것을 나타냈다. 비교 이유로 총 단백질 정량화 (B) 및 ELISA (E)의 결과는 도 9A-B에 제시되어 있다.

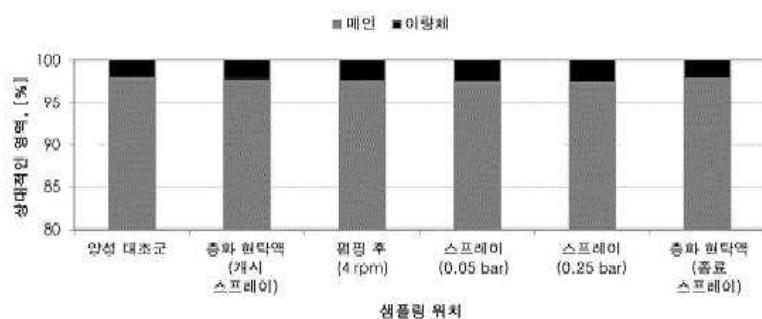
## 도면

### 도면1

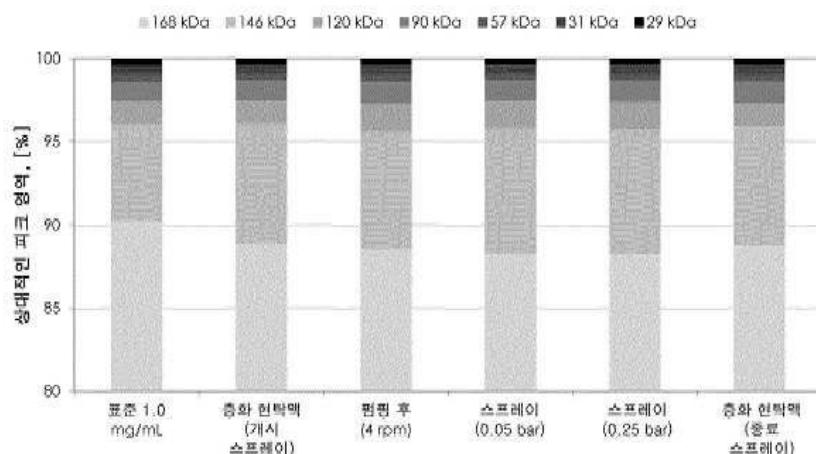
(A)



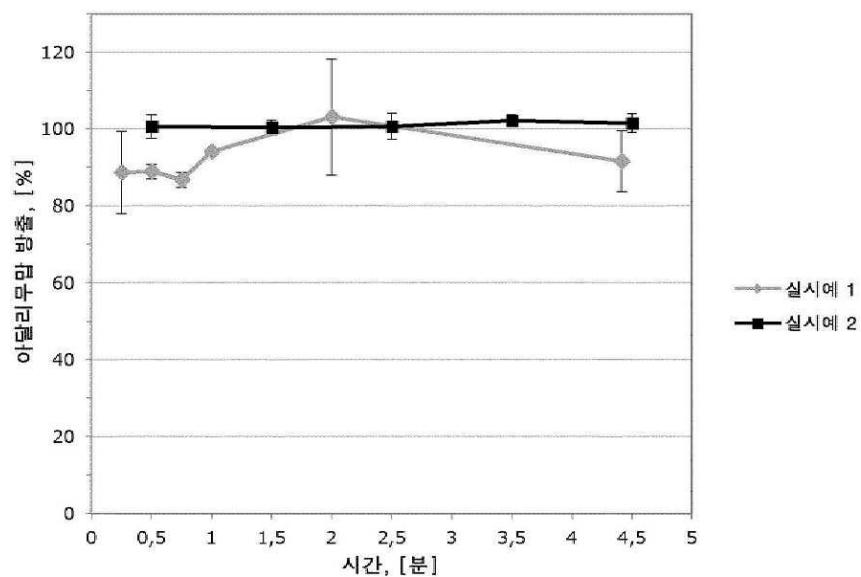
(B)



(C)

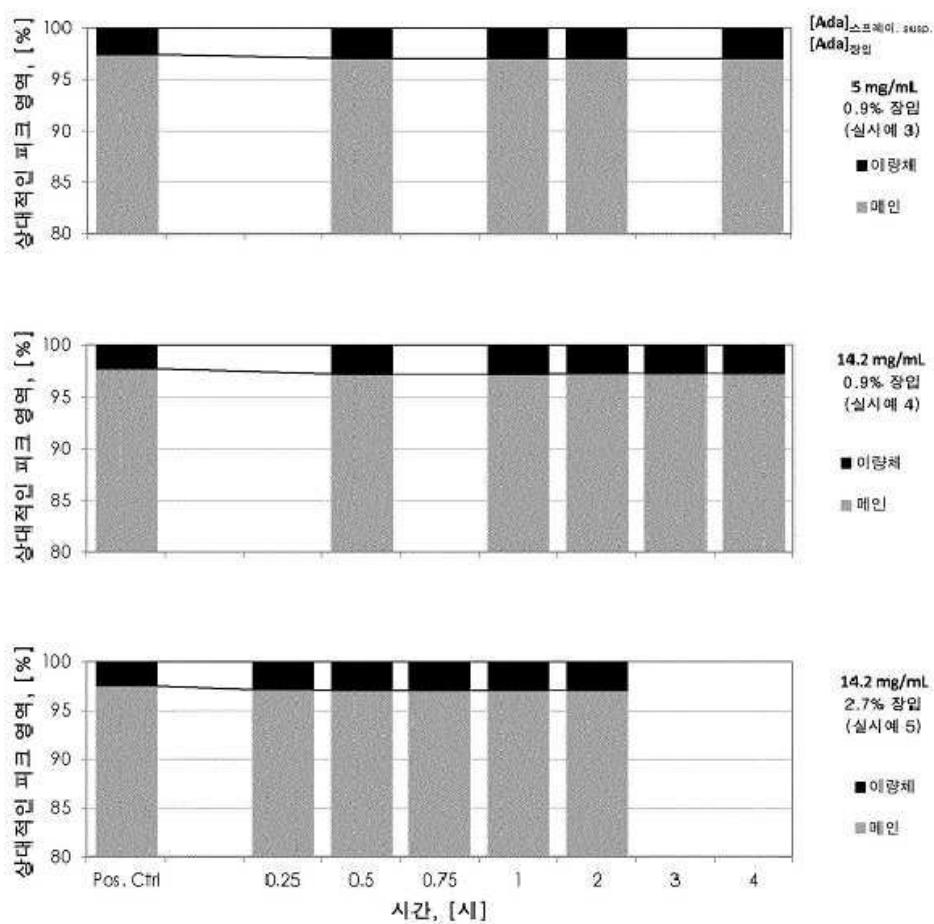


## 도면2



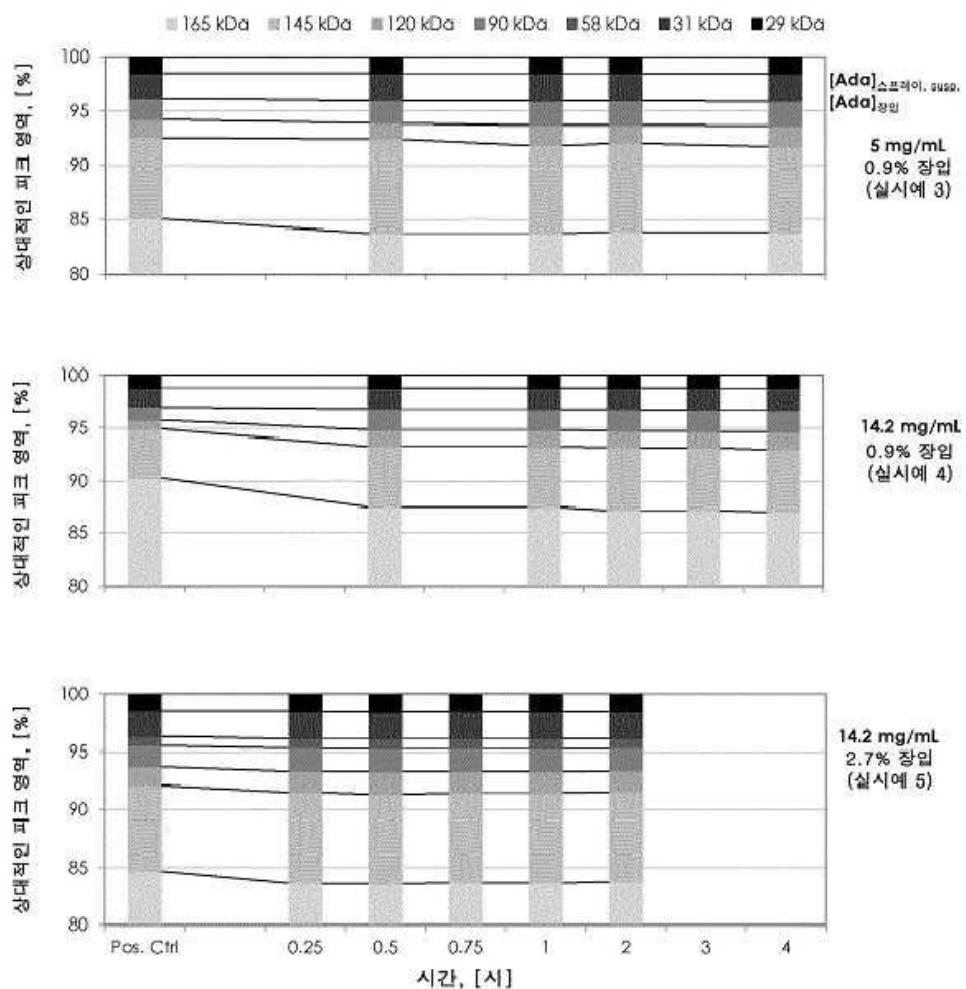
## 도면3a

(A)



## 도면3b

(B)



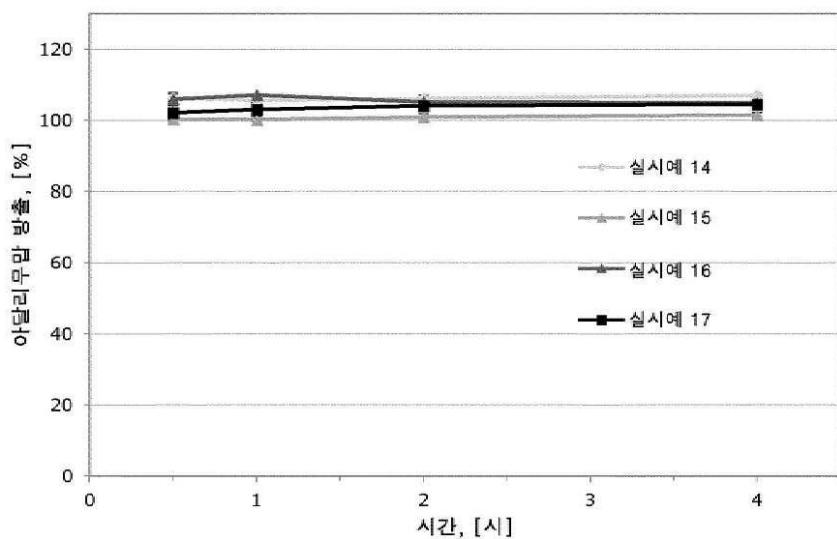
## 도면4a

(A)

제형	ADA conc. susp (mg/mL)	항-점착 (%)	도달된 (%)	장입	건조
실시예 14	50	10% Syloid® 244 FP	0.86	24시간/40°C	
실시예 15	25	10% Syloid® 244 FP	1.40	24시간/40°C	
실시예 16	25	10% GMS	1.53	24시간/40°C	
실시예 17	25	20% Syloid® 244 FP	1.24	24시간/40°C	

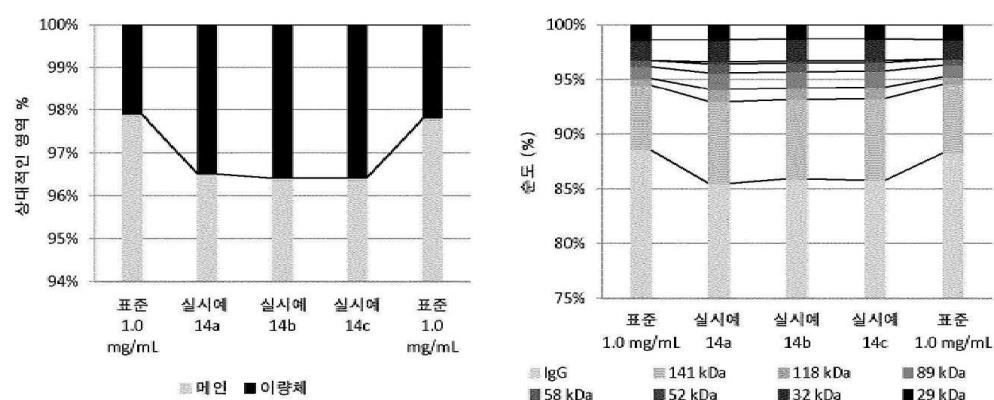
## 도면4b

(B)



## 도면4c

(C)



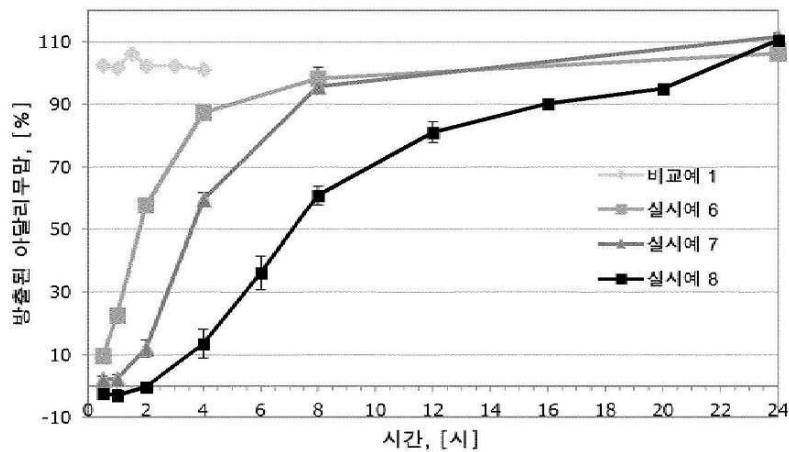
## 도면5a

(A)

배치	코어	도달된 폴리머 중량 증가 (%)	최종 아달리무맙 장입 (%)
비교 예 1	Suglets	n.a	2.196
실시 예 6	비교 예 1	6.89	2.02
실시 예 7	비교 예 1	14.63	1.85
실시 예 8	비교 예 1	23.14	1.80

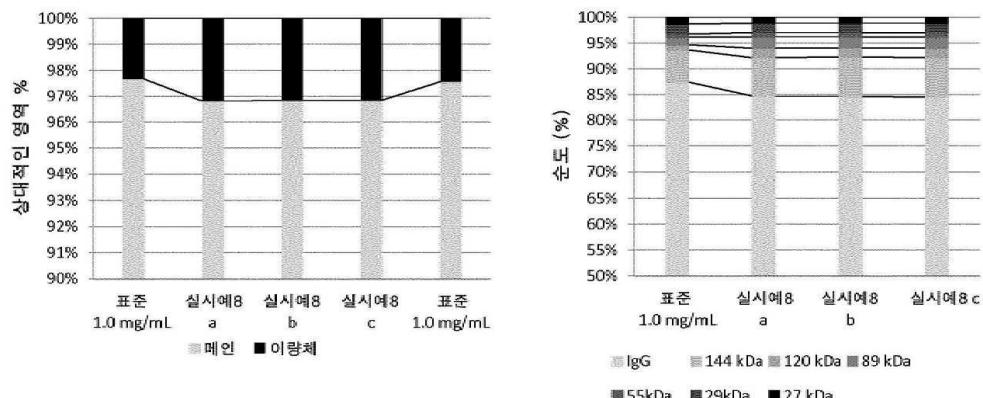
## 도면5b

(B)



## 도면5c

(C)



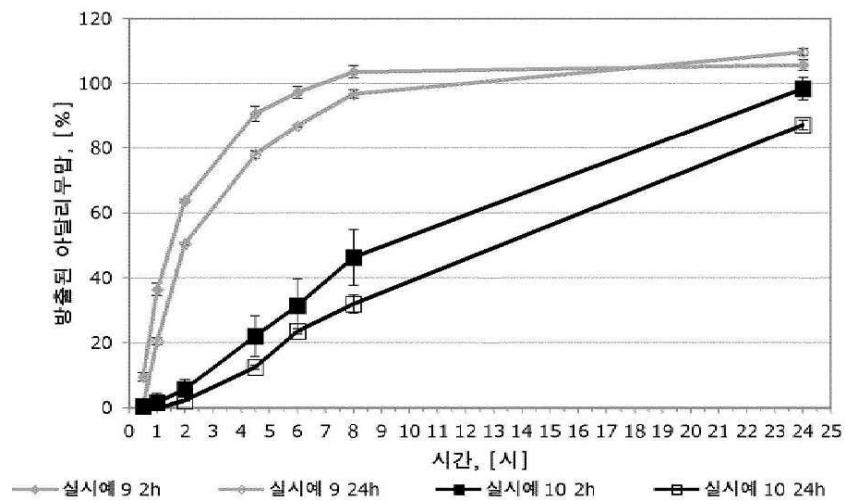
## 도면6a

(A)

배치	가소제 <sup>1)</sup>	유착 향상제 (Lauroglyc ol™ 90) (%)	경화 조건	도달된 폴리머 중량 증가 (%)	최종 아달리무 кап 장입 (%)
실시예 9	25% TEC	0	2h/60°C 오븐	16.32	1.94
			24 h/60°C 오븐	17.12	1.93
실시예 10	25% DBS	0	2h/60°C 오븐	17.71	1.83
			24h/60°C 오븐	16.95	1.84
실시예 11	25% DBS	10	1h/60°C 오븐	11.73	1.68
			2.5h/60°C 오븐	11.38	1.69
			24h/60°C 오븐	11.56	1.68

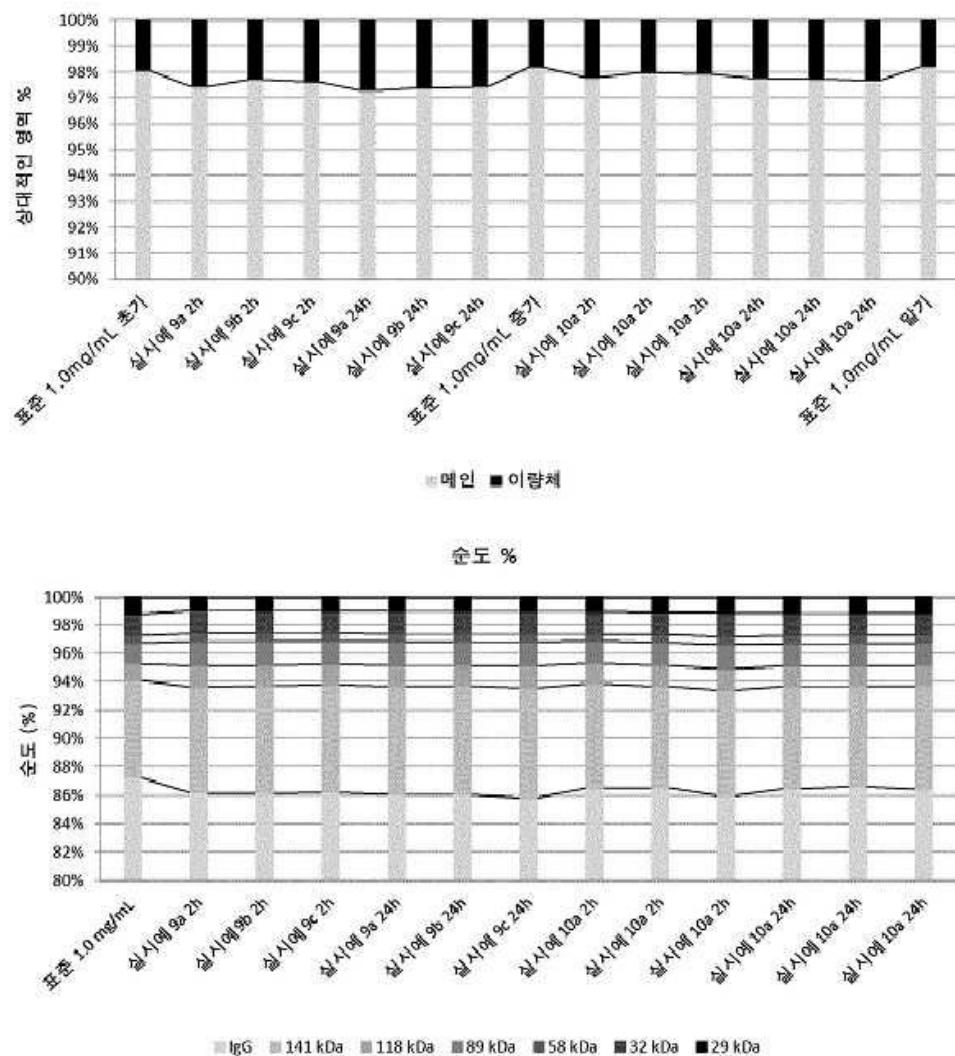
## 도면6b

(B)



## 도면6c

(C)



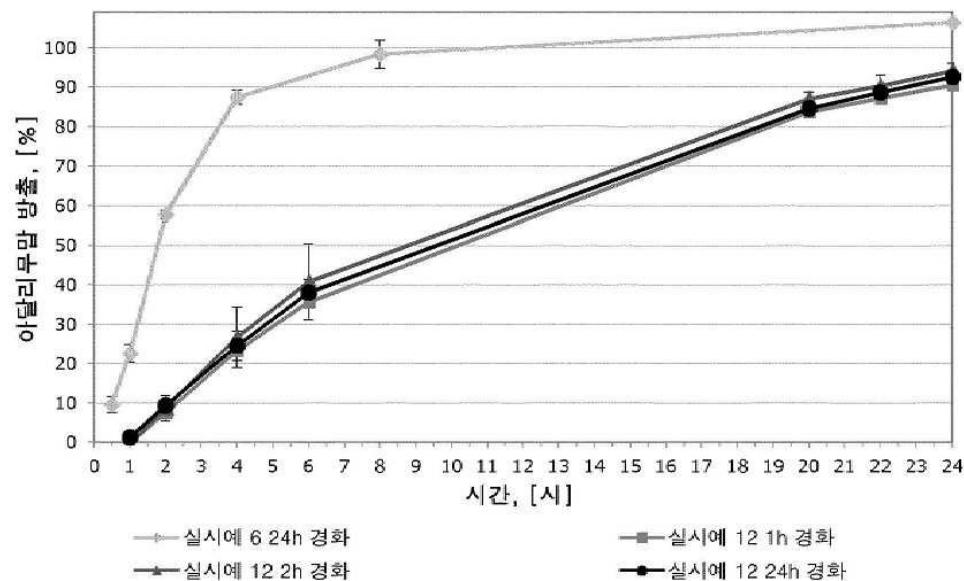
## 도면7a

(A)

배치	폴리머에 기초한 Lauroglycol <sup>TM</sup> 90 (%)	도달된 폴리머 중량 증가 (%)	최종 아달리무맙 장입 (%)
실시예 6	0	6.89	1.61
실시예 12	5	5.35	1.81

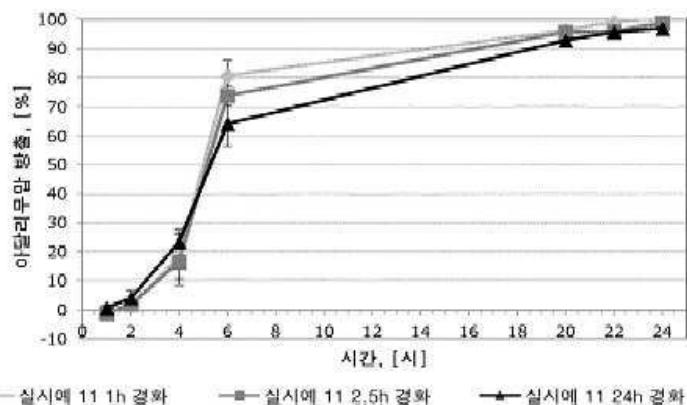
## 도면7b

(B)

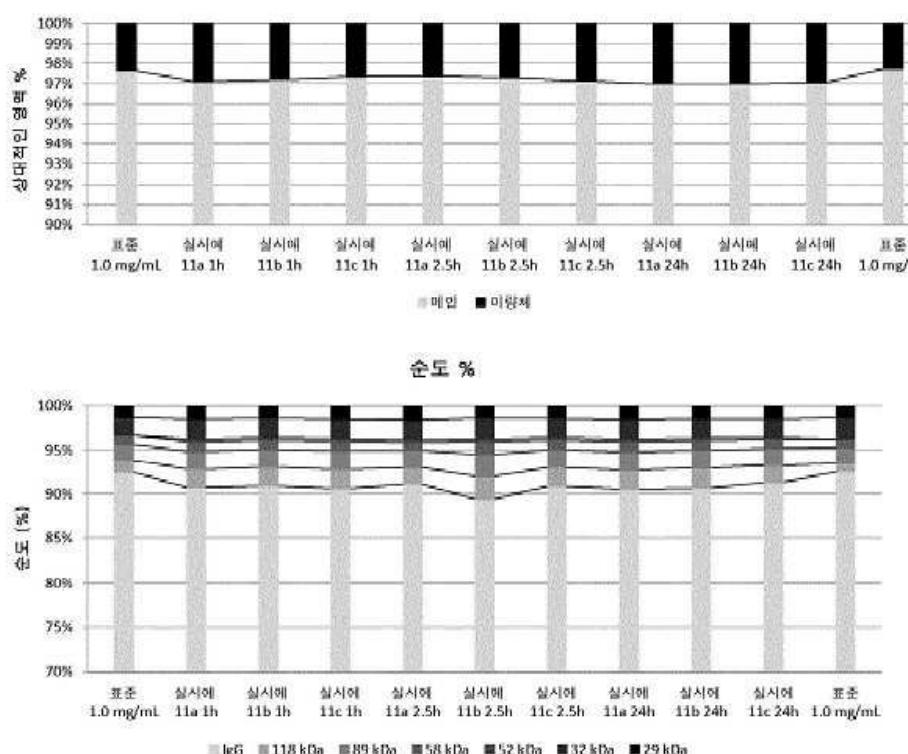


## 도면8

(A)

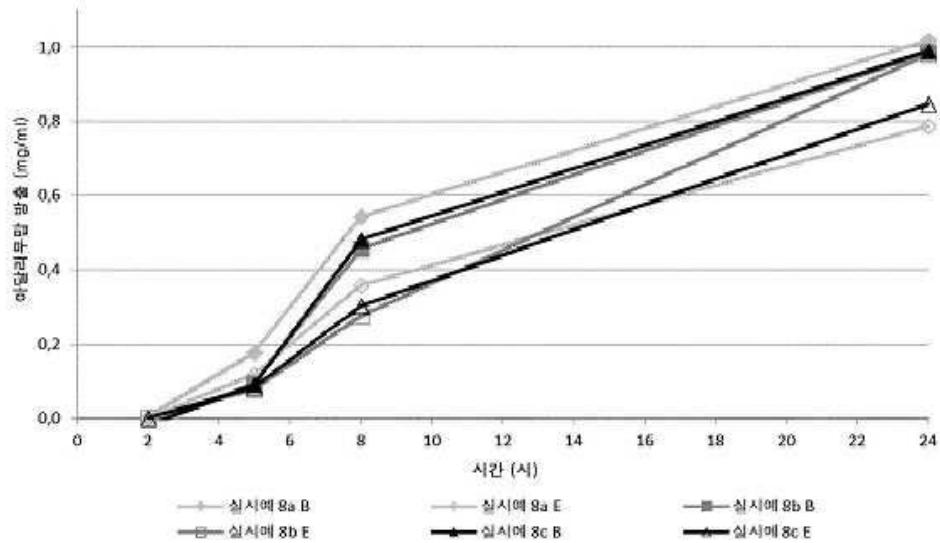


(B)



## 도면9

(A)



(B)

