(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0093898
(43) 공개일자 2024년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 9/50* (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
*A61K 9/20* (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
*A61P 1/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 9/5078* (2013.01)
*A61K 31/4439* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7017206
(22) 출원일자(국제) 2022년10월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/079666
(87) 국제공개번호 WO 2023/072878
국제공개일자 2023년05월04일
(30) 우선권주장
PCT/EP2021/079584 2021년10월25일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
**독토르. 팔크 파르마 게엠베하**
독일연방공화국, 데-79108 프라이부르크, 라이넨베버스트라쎄 5
(72) 발명자
**루돌프 빌헬름**
독일, 76476 비슈바이어, 포이어키르쉔베크 2에이
**테베스 베른하르트**
독일, 79279 푀어슈테텐, 로이트아케링 23
**그라인발트 롤란트**
독일, 79341 켄칭겐, 야코프-오터-슈트라세 2
(74) 대리인
**성낙훈**

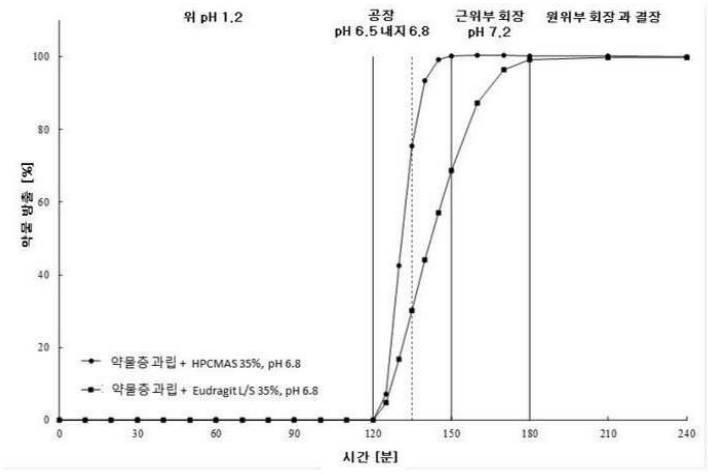
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 **피리디논 유도체의 경구용 제제 및 이의 장 섬유증 예방 및/또는 치료 용도**

## (57) 요 약

본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제로서, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고, 각 입자는 약물로서 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 코어 물질 및 장용성 코팅 고분자를 포함하고, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅된 것인 경구용 제제; 상기 경구용 제제의 제조 방법; 및 상기 경구용 제제의 장 섬유증, 특히 섬유협착성 크론병의 예방용 또는 치료용 의학적 용도에 관한 것이다.

## 대 표 도



(52) CPC특허분류
*A61K 9/2072* (2013.01)
*A61K 9/2866* (2013.01)
*A61K 9/5042* (2013.01)
*A61P 1/00* (2018.01)

# 명 세 서

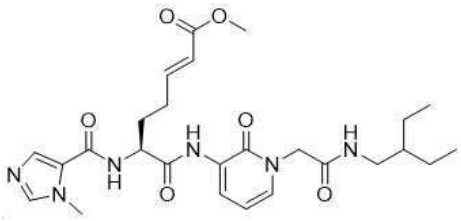
## 청구범위

### 청구항 1

포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제로서, 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고, 각 입자는

하기 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트:

[화학식 1]



또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 코어 물질, 및 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅된 것인 경구용 제제.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 - 메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 제제.

### 청구항 3

제2항에 있어서,

상기 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트는 하기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들인 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되고; 및/또는

상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는 Eudragit® L100, Eudragit® S100 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 제제.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

각 입자는 1종 이상의 결합제(들), 완충제(들), 착색제(들), 가소제(들), 활강제(들), 붕해제(들), pH-조절제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)을 추가적으로 포함하는 것인 경구용 제제.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 장용성 코팅 고분자는 코어 물질을 둘러싸는 코팅의 외층에 포함되거나 외층을 형성하는 것인 경구용 제제.

**청구항 6**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 입자가 코팅 미니정제의 형태인 경우, 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)을 포함하는 것인 경구용 제제.

**청구항 7**

제6항에 있어서,

상기 결합제는 설탕, 자당, 다당류, 잔탄검, 구아검, 카라기난, 밀, 옥수수, 쌀 및 감자에서 유래된 전분, 밀, 옥수수, 쌀 및 감자에서 유래된 선응집(변성) 전분, 전분글리콜산나트륨, 천연검, 아카시아검, 젤라틴, 트라가칸트(tragacanth), 해조(seeweed)의 유도체들, 알긴산, 알긴산나트륨, 알긴산암모늄칼슘, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체들, 히드록시프로필셀룰로스, L-히드록시프로필셀룰로스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스나트륨, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈 K25와 같은 폴리비닐피리돈 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 제제.

**청구항 8**

제6항 또는 제7항에 있어서,

상기 결합제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스 또는 이들의 혼합물이고;

상기 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이고;

상기 활강제는 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물이고;

상기 pH 조절제는 아디프산; 및/또는

상기 충전제는 만니톨인 것인 경구용 제제.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 코팅층은 적어도 1종의 완충제, 가소제 및/또는 활강제를 추가적으로 포함하는 것인 경구용 제제.

**청구항 10**

제9항에 있어서,

상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

상기 가소제는 트리에틸 시트레이트이고; 및/또는

상기 활강제는 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물인 것인 경구용 제제.

**청구항 11**

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

코팅 미니정제 형태의 각 입자가

5 중량% 내지 15 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및

상기 결합제, 상기 붕해제, 상기 활강제, 상기 pH 조절제 및/또는 상기 충전제를 포함하거나 이로 이루어진 50

중량% 내지 90 중량%의 상기 코어 물질; 및

1 중량% 내지 10 중량%의 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 것인 경구용 제제.

**청구항 12**

제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

각 입자가

5 중량% 내지 15 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

1 중량% 내지 10 중량%의 HPMCAS-HF;

15 중량% 내지 30 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

1 중량% 내지 10 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

15 중량% 내지 30 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

15 중량% 내지 30 중량%의 만니톨;

0.1 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

0 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄;

3 중량% 내지 10 중량%의 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물; 및

선택적으로 5.0 중량% 내지 10.0 중량%의 아디프산을

포함하거나 이로 이루어진 것,

또는

각 입자가

5 중량% 내지 15 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

1 중량% 내지 10 중량%의 Eudragit® L100/S100;

15 중량% 내지 30 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

1 중량% 내지 10 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

15 중량% 내지 30 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

15 중량% 내지 30 중량%의 만니톨;

0.1 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

3 중량% 내지 10 중량%의 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물; 및

선택적으로 5.0 중량% 내지 10.0 중량%의 아디프산을

포함하거나 이로 이루어진 것인 경구용 제제.

**청구항 13**

제6항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

각 입자가

8 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

3 중량% 내지 6 중량%의 HPMCAS-HF;

20 중량% 내지 26 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

2 중량% 내지 4 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

20 중량% 내지 26 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

20 중량% 내지 26 중량%의 만니톨;

0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

0.01 중량% 내지 0.5 중량%의 탄산수소 암모늄;

4 중량% 내지 8 중량%의 탈크;

0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 이산화규소; 및

선택적으로 6 중량% 내지 10 중량%의 아디프산으로

이루어진 것

또는

각 입자가

8 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

3 중량% 내지 6 중량%의 Eudragit® L100;

0.1 중량% 내지 1.5 중량%의 Eudragit® S100;

20 중량% 내지 26 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

2 중량% 내지 4 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

20 중량% 내지 26 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

20 중량% 내지 26 중량%의 만니톨;

0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

4 중량% 내지 8 중량%의 탈크;

0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 이산화규소; 및

선택적으로 6 중량% 내지 10 중량%의 아디프산으로

이루어진 것인 경구용 제제.

**청구항 14**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 입자가 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드 또는 코팅 미니캡슐의 형태인 경우, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛의 형태인 것인 경구용 제제.

**청구항 15**

제14항에 있어서,

상기 코어 펠렛이 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)과 함께 코팅된 것인 경구용 제제.

**청구항 16**

제14항 또는 제15항 중 또는 어느 한 항에 있어서,

상기 코어 펠렛의 크기는 100㎛ 내지 14000㎛ 범위에 있는 것인 경구용 제제.

**청구항 17**

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 코어 펠렛은 미정질 셀룰로스로 이루어지고, 상기 코어 펠렛의 크기는 100㎛ 내지 355㎛ 범위에 있는 것인 경구용 제제.

**청구항 18**

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈이고;

상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

상기 충전제는 락토스 일수화물인 것인 경구용 제제.

**청구항 19**

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 상기 층은 적어도 1종의 완충제, 가소제 및/또는 활강제를 추가적으로 포함하는 것인 경구용 제제.

**청구항 20**

제19항에 있어서,

상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

상기 가소제는 트리에틸 시트레이트; 및/또는

상기 활강제는 탈크인 것인 경구용 제제.

**청구항 21**

제13항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결합제는 포비돈 K25이고;

상기 착색제는 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III), 황색산화철, 락토스 일수화물, 카르나우바 왁스 및 이들의 혼합물 중에서 선택되고;

상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

상기 가소제는 트리에틸 시트레이트이고; 및/또는

상기 활강제는 탈크인 것인 경구용 제제.

**청구항 22**

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

각 입자는 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층으로 추가적으로 코팅된 것인 경구용 제제.

**청구항 23**

제22항에 있어서,

상기 서방형 고분자는 하이프로멜로스, 에틸셀룰로스, Eudragit® RL100, Eudragit® RS100, 및 이들의 혼합물

중에서 선택된 것인 경구용 제제.

**청구항 24**

제14항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

각 입자는

5 중량% 내지 15 중량%의 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염,

30 중량% 내지 55 중량%의 상기 코어 물질; 및

15 중량% 내지 30 중량%의 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 것인

경구용 제제.

**청구항 25**

제14항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

각 입자는

5 중량% 내지 15 중량%의 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염,

30 중량% 내지 55 중량%의 상기 코어 물질;

15 중량% 내지 30 중량%의 상기 장용성 코팅 고분자; 및

0.1 중량% 내지 2.0 중량%의 상기 서방형 고분자를 포함하는 것인

경구용 제제.

**청구항 26**

제14항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각 입자는

5 중량% 내지 15 중량%의 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

30 중량% 내지 45 중량%의 미정질 셀룰로스 코어;

15 중량% 내지 25 중량%의 HPMCAS-HF;

10 중량% 내지 20 중량%의 락토스 일수화물;

10 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄; 및

선택적으로 0.1 중량% 내지 2.0 중량%의 도데실황산나트륨; 및/또는

0.1 중량% 내지 2.0 중량%의 HPMC포함하는 것인

또는

5 중량% 내지 15 중량%의 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

30 중량% 내지 45 중량%의 미정질 셀룰로스 코어;

15 중량% 내지 30 중량%의 Eudragit® L100 및 0 중량% 내지 5 중량%의Eudragit® S100;

10 중량% 내지 20 중량%의 락토스 일수화물;

10 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트; 및/또는

선택적으로 0.1 중량% 내지 2.0 중량%의 에틸셀룰로스 및 PEG를 포함하는 것인

경구용 제제.

**청구항 27**

제14항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각 입자는

7 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

37 중량% 내지 41 중량%의 미정질 셀룰로스 코어;

15 중량% 내지 19 중량%의 HPMCAS-HF;

14 중량% 내지 18 중량%의 락토스 일수화물;

11 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

0.5 중량% 내지 2.0 중량%의 포비돈 K25;

1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트; 및

0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄으로 이루어지는 것인

또는

상기 입자는

7 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

37 중량% 내지 41 중량%의 미정질 셀룰로스 코어;

15 중량% 내지 19 중량%의 HPMCAS-HF;

12 중량% 내지 16 중량%의 락토스 일수화물;

11 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

0.5 중량% 내지 2.0 중량%의 포비돈 K25;

1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

0.5 중량% 내지 2.0 중량%의 도데실황산나트륨; 및

0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄으로 이루어지는 것인

또는

상기 입자는

7 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

37 중량% 내지 41 중량%의 미정질 셀룰로스 코어;

15 중량% 내지 19 중량%의 HPMCAS-HF;

13 중량% 내지 17 중량%의 락토스 일수화물;

11 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

0.5 중량% 내지 2.0 중량%의 포비돈 K25;

1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄; 및

0.5 중량% 내지 1.0 중량%의 HPMC로 이루어지는 것인

또는

상기 입자는

7 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

33 중량% 내지 37 중량%의 미정질 셀룰로스 코어;

20 중량% 내지 24 중량%의 Eudragit® L100 및 3 중량% 내지 5 중량%의Eudragit® S100;

12 중량% 내지 16 중량%의 락토스 일수화물;

12 중량% 내지 15 중량%의 탈크; 및

1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트로 이루어지는 것인

또는

상기 입자는

7 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

35 중량% 내지 39 중량%의 미정질 셀룰로스 코어;

23 중량% 내지 27 중량%의 Eudragit® L100;

10 중량% 내지 14 중량%의 락토스 일수화물;

12 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

0.01 중량% 내지 0.5 중량%의 에틸셀룰로스; 및

0.01 중량% 내지 0.5 중량%의 Macrogol® 6000으로 이루어지는 것인

경구용 제제.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 장용성 코팅 고분자는 5.5 내지 6.8 범위의 pH 값에서 용해되는 것인 경구용 제제.

**청구항 29**

제13항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

각 입자의 크기는 0.5 mm 내지 1.3 mm이고, 바람직하게는 0.6 mm 내지 1.2 mm, 더욱 바람직하게는 0.7 mm 내지 1.1 mm, 더욱 바람직하게는 0.8 mm 내지 1.0 mm인 것인 경구용 제제.

**청구항 30**

제14항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 입자들은 캡슐, 사쉐 (sachet) 또는 스틱 팩에 함유되거나 또는 정제로 형성되는 것인 경구용 제제.

**청구항 31**

제1항 내지 제30 항 중 어느 한 항에 있어서,

장 섬유증의 예방용 및/또는 치료용 경구용 제제.

**청구항 32**

제31항에 있어서,

상기 경구용 제제는 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 공장에서 방출을 시작하고, 회장에서 방출을 완료하도록 적응된 것인 경구용 제제.

**청구항 33**

제31항 또는 제32항에 있어서,

상기 장 섬유증은 섬유협착성 크론병 (Crohn´s disease)인 것인 경구용 제제.

**청구항 34**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 경구용 제제의 제조 방법으로서,

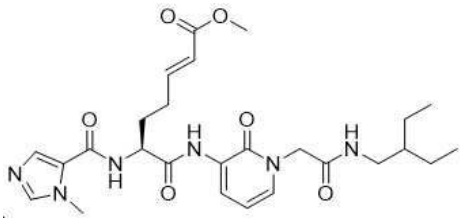
하기 단계를 포함하는 제조 방법:

단계 A) 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 또는 코팅 미니정제의 형태로 복수의 입자들을 제조하는 단계,

여기서 각 입자는

하기 화학식(I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트

<화학식(I)>



(I)

또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

코어 물질을 함유하고;

단계 B) 장용성 코팅 고분자를 포함하는 적어도 하나의 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

**청구항 35**

제34항에 있어서,

추가적으로 하기 단계를 포함하는 제조 방법:

단계 C) 서방형 고분자를 포함하는 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

**청구항 36**

제34항 또는 제35항에 있어서,

상기 입자가 코팅 미니정제의 형태인 경우, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), pH 조절제(들) 및/또는 충전제(들)을 포함하는 것인 제조 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서,

상기 결합제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 포비돈 K25, 또는 이들의 혼합물이고;

상기 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이고;

상기 활강제는 탈크이고;

상기pH 조절제는 아디프산이고; 및/또는

상기 충전제는 만니톨, 락토스 일수화물, 또는 이들의 혼합물인 것인 제조 방법.

**청구항 38**

제34항 또는 제35항에 있어서,

상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛의 형태로, (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)로 함께 코팅된 것인 제조방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서,

상기 결합제는 포비돈 K25이고;

상기 착색제는 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III), 황색산화철, 락토스 일수화물, 카르나우바 왁스 및 이들의 혼합물 중에서 선택되고;

상기 계면활성제는 도데실황산나트륨이고;

상기 활강제는 탈크이고; 및/또는

상기 충전제는 락토스 일수화물인 것인 제조방법.

**청구항 40**

제34항 내지 제39 항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 B)에서,

상기 하나 이상의 코팅 용액은 적어도 1종의 완충제, 가소제 및/또는 활강제를 추가적으로 포함하는 것인 제조 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서,

상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

상기 가소제는 트리에틸 시트레이트; 및/또는

상기 활강제는 탈크, 이산화규소, 및 이들의 혼합물인 것인 제조방법.

**청구항 42**

제34항 내지 제41 항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 B)에서,

상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 셸락 및 상기 장용성 코팅 고분자의 2종 이상의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

**청구항 43**

제42항에 있어서,

상기 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트는 하기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들인 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되고; 및/또는

상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는 Eudragit® L100, Eudragit® S100 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

**청구항 44**

제34항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 B)에서,

상기 하나 이상의 코팅 용액(들)을 제조하기 위해 물 또는 물과 아이소프로필 알코올 혼합물을 사용하는 것인 제조 방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제로서, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고, 각 입자는 하기 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 코어 물질 및 장용성 코팅 고분자를 포함하고, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅된 것인 경구용 제제; 상기 경구용 제제의 제조 방법; 및 상기 경구용 제제의 장 섬유증, 특히 섬유협착성 크론병의 예방용 또는 치료용 의학적 용도에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0002] 장 섬유증은 만성 염증에 의한 손상에 대한 장 조직의 반응으로 인해 발생하는 염증성 장질환 (inflammatory bowel disease, IBD)의 일반적이고 잠재적으로 심각한 합병증이다. IBD 환자에서 섬유증이 불가피하거나 되돌릴 수 없다는 전통적인 관점은 일반적으로 섬유증, 특히 장 섬유증의 발병기전을 뒷받침하는 세포 및 분자 메커니즘에 대한 이해가 향상됨에 따라 점진적으로 변화하고 있다.

[0003] 장 섬유증은 현재 의학적 치료법이 없는 크론병(Crohn's disease)의 흔하지만 쇠약하게 만드는 합병증이다. 크론병(Crohn's disease, CD)은 염증성 장질환의 한 형태로 위장관의 어느 지점에서든 만성 염증 부위가 발생한다. 특히 크론병은 소장과 대장에 주로 영향을 미친다.

[0004] 많은 경우 질병 진단 당시 이미 상당한 섬유증이 이미 존재하며, 진단 후 10년 동안 크론병 환자의 40-70%가 수술이 필요하며, 섬유성 구조의 발달이 소장 질환의 주요 수술 지표이다. 섬유증은 세포 외 기질(extracellular

matrix, ECM), 특히 섬유성 콜라겐의 과도한 침착, ECM의 회전율 조절 장애로 인해 발생한다.

[0005] 트랜스글루아미나제 2 (TG2)는 IBD 환자의 염증이 있는 장에서 활성화되는 것으로 알려져 있는데, 이는 크론병의 혈청에서 상당히 높은 수준의 TG2 자가항체가 검출되기 때문이다. 화학식 (I)의 ((S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트는 트랜스글루아미나제 2에 대한 효과적인 억제제이다.

[0006] 그러나, 장 섬유증, 특히 섬유협착성 크론병을 치료하기 위해, 위장관 약물 전달을 위한 경구 경로, 특히 소장으로의 선택적 국소 약물 방출을 위한 적절한 약학적 제제를 설계하는 것은 여전히 어려운 문제이다.

## *발명의 내용*

[0007] **해결하려는 과제**

[0008] 본 발명의 목적은 장 섬유증, 특히 섬유협착성 크론병의 예방 또는 치료를 위해, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제을 제공하는 것으로서, 상기 경구용 제제는 약물로서 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염를 포함한다.

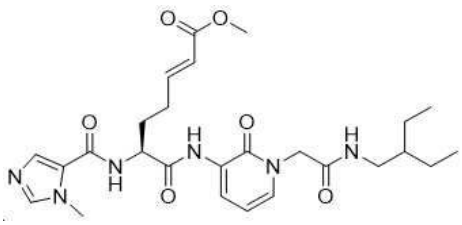
[0009] 본 발명의 목적은, 독립항의 교시(敎示)에 의해 해결된다. 본 발명의 추가 유리한 특징, 양상, 및 상세 내용은, 본 출원의 종속항, 상세설명, 도면 및 실시예로부터 명백하다.

[0010] **발명의 간략한 설명**

[0011] 본 발명의 목적은 하기의 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제에 의해 해결되었고, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고, 각 입자는

[0012] 하기 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트:

[0013] [화학식 (I)]

[0014]  (I)

[0015] 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 코어 물질 및 장용성 코팅 고분자를 포함하고,여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅된 것인 경구용 제제이다.

[0016] 본 명세서에서, 상기 화학식 (I)의 상기 화합물은 화합물 **1**, 또는 화**1** (Comp. **1**.) 라고도 지칭한다.

[0017] 바람직하게는, 본 발명의 경구용 제제에서, 장용성 코팅 고분자는 평균 분자량이 > 100,000 g/mol 이고 및 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메타크릴산 에스테트르 공중합체, 아크릴산 - 메타크릴산 에스테르 공중합체, 메타크릴산 - 아크릴산 에스테르 공중합체, 아크릴산 - 아크릴산 에스테르 공중합체, 아크릴산 에스테르 - 메타크릴산 에스테르 - 메타크릴산 공중합체로부터 선택되고, 여기서 상기 에스테르는 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 아이소프로필 에스테르, 또는 뷰틸 에스테르이고, 바람직하게는 메틸, 또는 에틸 에스테르이고, 가장 바람직하게는 메틸 에스테르이다.

[0018] 더욱 바람직하게는, 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 - 메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 셸락 및 상기 장용성 코팅 고분자들중 2종 이상의 혼합물로부터 선택된다.

[0019] 더욱 더 바람직하게는, 상기 장용성 코팅 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 예를 들어Eudragit® L100, Eudragit® L12.5, Eudragit® L12.5P, Eudragit® L30D-55, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® S12.5, Eudragit® S12.5P, Eudragit® RS100, Eudragit® RL100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5, Eudragit® FS30D, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 - 메타크릴산 공중합체, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 셸락 및 상기 장용성 코팅 고분자들중 2종 이상의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0020] 더욱 바람직하게는, 상기 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트들인 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG, 및 이들의 혼합물로, 바람직하게는 HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP로, 더욱 바람직하게는 HPMCAS-HF로 이루어진 군에서 선택되고; 상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 Eudragit® L100, Eudragit® S100, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[0021] 상기 **코어 물질**은 바람직하게는 코어 펠렛의 형태이고, 바람직하게는 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스를 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하다.

[0022] 또한, 본 발명은 상기 언급된 바와 같은 상기 경구용 제제에 관한 것으로, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 또는 이로 이루어진 코팅층과 함께 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 추가적인 코팅층으로 각 입자가 코팅되는 것인 경구용 제제에 관한 것이다. 이 서방형 층은 바람직하게는 하이프로멜로스 (HPMC), 에틸셀룰로스, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체들 예를들어Eudragit® RL100 및Eudragit® RS100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5 및 이들의 혼합물 중에서 선택되는 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0023] 상기 서방형 고분자가 에틸셀룰로스인 경우, 선택적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 가소제로, 바람직하게는 Macrogol® 6000이 추가적으로 포함될 수 있다.

[0024] 본 발명의 경구용 제제는 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 공장에서 방출을 시작하고 회장에서 방출을 완료하는 것으로 밝혀졌다.

[0025] 또한, 본 발명의 상기 경구용 제제는 장 섬유증, 특히 섬유협착성 크론병 (Crohn´s disease)의 예방 및/또는 치료에 유용하다.

[0026] 본 발명의 경구용 제제는 하기 단계를 포함하는 제조 방법에 의해 제조된다:

[0027] 단계 A) 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 또는 코팅 미니정제의 형태로 복수의 입자들을 제조하는 단계,

[0028] 여기서 각 입자는

[0029] 화학식(I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트

[0030] 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

[0031] 코어 물질을 함유하고;

[0032] 단계 B) 장용성 코팅 고분자를 포함하는 적어도 하나의 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

[0033] 선택적으로 본 발명의 제조 방법은 추가적으로 하기 단계를 포함한다:

[0034] 단계 C) 서방형 고분자를 포함하는 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

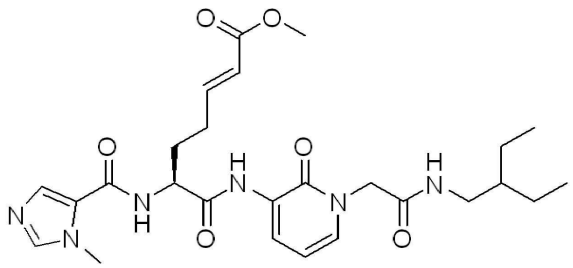
[0035] **발명의 상세설명**

[0036] 본 발명 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제에 관한 것으로, 상기 경구용 제제는

코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고, 각 입자는

[0037] 하기 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트:

[0038] [화학식(I)]

[0039] 

(I)

[0040] 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 코어 물질 및 장용성 코팅 고분자를 포함하고,여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅된 것인 경구용 제제이다.

[0041] 본 명세서에 사용된 용어 '**경구용 제제**'는 입을 통해 투여되는 약물로서의 제제를 의미한다.

[0042] 본 명세서에서 사용되는 "소장에 약물의 선택적 전달"은 제제가 위내성을 가지며 위내액에 저항하고 장내에 활성 성분을 방출할 수 있음을 의미한다.

[0043] 본 명세서에 사용된 용어 '포유류'는 동물 또는 사람, 특히 장 섬유증, 특히 섬유협착성 크론병을 앓고 있는 환자를 지칭한다.

[0044] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 비변형된 화합물(들)과 동일한 활성을 갖고, 생물학적으로나 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 특정 성분(들)의 염을 지칭한다.

[0045] 약제학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어 유기산 또는 무기산으로 형성될 수 있다. 적합한 산은 아세트산, 아세틸살리실산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산, 말산, 아디프산 또는 글루탐산과 같은 유기 디카르복실산, 및 구연산 (시트르산), 또는 구연산이나트륨과 같은 유기 트리카르복실산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 벤젠설폰산, 디설핀산, 붕산, 부티르산, 캄포산, 캄포설폰산, 탄산, 구연산, 시클로펜탄프로피온산, 디글루콘산, 도데실설핀산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 글리세린산, 글리세로인산, 글리신, 글루코헵탄산, 글루콘산, 글루타민산, 글루타르산, 글리콜산, 헤미설핀산, 헵탄산, 헥산산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 히드록시에탄설폰산, 젖산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프틸란설폰산, 나프틸산, 니코틴산, 아질산, 옥살산, 펠라르곤산, 인산, 프로피온산, 사카린, 살리실산, 소르브산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 티오시안산, 티오글리콜산, 티오황산, 토실산, 운데실렌산, 천연 및 합성적으로 유도된 아미노산을 포함한다.

[0046] 본 명세서에 사용된 용어 "용매화물"은 한 화합물, 특히 상기 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트 화합물이 용매 분자와의 배위를 통해 복합체를 형성한 형태를 의미한다.

[0047] 본 명세서에 사용된 용어 "수화물"은 한 화합물, 특히 상기 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트 화합물이 물 분자와의 배위를 통해 복합체를 형성한 형태를 의미한다.

[0048] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 활성제 또는 약학적 활성제 또는 본 명세서에서 동의어로 쓰인 약물 또는 제약 활성 성분의 "유효량" 또는 "치료적 유효량"이라는 용어는 긍정적인 효과를 나타내기에 충분한 활성제 또는 약학적 활성제, 약물 또는 제약 활성 성분의 양을 의미한다. 따라서 이러한 양은 치료할 질병에 충분하지만 심각한 부작용을 피하기에 충분히 낮은 양이다. 약학적 활성제의 치료적 유효량은 시간이 지남에 따라 반복적으로 적용될 때 증상의 실질적인 완화를 유발한다. 약제학적 활성제의 유효량은 치료되는 특정 상태 또는 상태들, 상태의 중증도, 치료 기간, 사용되는 조성물의 특정 성분, 및 유사 인자에 따라 달라진다.

[0049] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 본 명세서에서 동의어로 사용되는 "활성제", "약학적 활성제", "약물" 또는 "제약 활성 성분"란 용어는 포유류, 특히 인간에 대해 치료 효과를 나타내는 화합물을 지칭한다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 "**장용성 코팅 고분자**"는 경구용 약물에 적용되어 위 환경에서 용해 또는 분해를 방지하고, 위산으로부터 약물을 보호하거나, 약물의 유해한 영향으로부터 위를 보호하거나, 위를 지나 장, 바람직하게는 소장에서 약물을 방출하도록 돕는 고분자를 지칭한다. 과립, 펠렛, 비드, 미니캡슐 및 미니정제는 본 발명에서 바람직한 장용성 고분자의 코팅된 제형이다.

[0051] 바람직하게는, 본 발명의 경구용 제제는 장용성 코팅 고분자를 1 중량% 내지 40 중량%, 바람직하게는 1 중량% 내지 35 중량%, 더욱 바람직하게는 1 중량% 내지 30 중량%, 가장 바람직하게는 1 중량% 내지 26 중량%의 범위에서 포함한다.

[0052] 높은 산성의 위 환경(공복 상태의 pH 1.5-2)은 십이지장에서 pH 6까지 빠르게 상승하고 소장을 따라 회장 말단부에서 pH 7.4까지 증가한다. 따라서 경구용 제제는 산성의 위 환경에서 유지되어야 하며 소장에서 용해될 수 있어야 한다.

[0053] 따라서, 본 발명의 경구용 제제는 장용성 코팅 고분자를 포함하고, 상기 장용성 코팅 고분자는 5.0 내지 7.5, 바람직하게는 5.0 내지 7.0, 더욱 바람직하게는 5.5 내지 7.0, 가장 바람직하게는 5.5 내지 6.8 범위의 pH 값에서 용해된다.

[0054] 바람직하게는, 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 - 메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셸락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택된다.

[0055] 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0056] 각 입자는

[0057] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 코어 물질 및 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

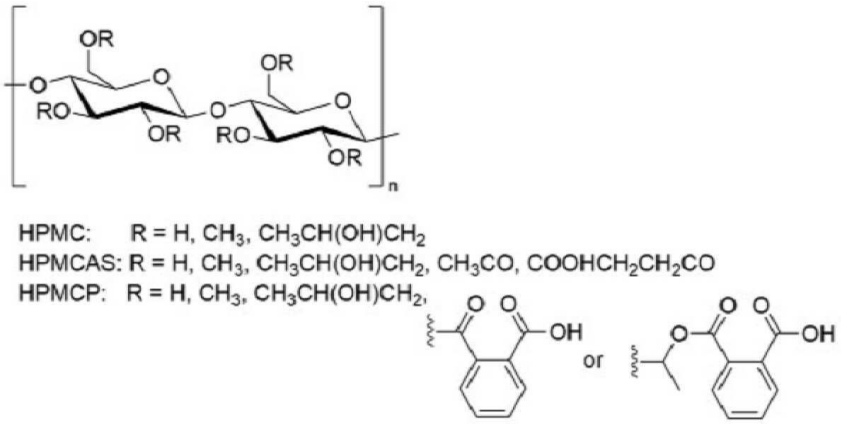
[0058] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고,

[0059] 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 - 메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셸락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택된 것인 경구용 제제이다.

[0060] 하이프로멜로스는 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC)라고도 하며, 따라서 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 또는 HPMCAS)은 히드록시프로필메틸셀룰로스의 아세트산/숙신산 에스테르이다.

[0061] 하이프로멜로스 프탈레이트(히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 또는 HPMCP)는 히드록시프로필메틸셀룰로스의 프탈산 에스테르이다.

[0062] 하이프로멜로스(HPMC), 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS) 및 하이프로멜로스 프탈레이트 (HPMCP)의 화학 구조는 각각 다음과 같다:




[0063]

[0064] HPMCAS는 질량 함량이 12-28 중량%인 메톡시, 질량 함량이 4-23 중량%인 하이드록시프로필, 질량 함량이 2-16 중량%인 아세테이트, 질량 함량이 4-28 중량 %인 숙시네이트인 4 가지 유형의 치환체가 하이드록시기들에 반무작위로 치환된 셀룰로스 고분자이다. HPMCAS의 숙신산기는 약 5의 p*K*a를 가지므로 상기 고분자는 약 4 미만의 pH 값에서 10% 미만 이온화되고 약 5 이상의 pH 값에서 최소 50% 이상 이온화된다. 상대적으로 소수성인 메톡시 및 아세테이트 치환체의 존재로 인해 HPMCAS는 이온화되지 않은 상태 (약 pH <5)에서는 물에 불용성이며 장내 pH (즉, pH 6.0-7.5)에서는 주로 콜로이드 상태로 유지된다.

[0065] 입자 크기(미세, 중간, 과립)와 아세틸 및 숙시노일 기들의 화학 치환 수준을 달리하여 5.5 내지 6.5의 개방 pH 범위를 얻는 9가지 등급이 있다 (Shin-Etsu AQOAT® 장용성 코팅제 또는 Ashland AquaSolve™).

[0066]

| 등급 | 메톡시 (%) | 히드록시-프로폭시 (%) | 아세틸 (%) | 숙신닐 (%) | 입자 | pH 용해도 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| LF | 20 - 24 | 5 - 9 | 5 -9 | 14 - 18 | 미세 a) | ≧5.5 |
| LMP | 20 - 24 | 5 - 9 | 5 -9 | 14 - 18 | 중간 b) | ≧5.5 |
| LG | 20 - 24 | 5 - 9 | 5 -9 | 14 - 18 | 과립 | ≧5.5 |
| MF | 21 - 25 | 5 - 9 | 7 -11 | 10 - 14 | 미세 a) | ≧6.0 |
| MMP | 21 - 25 | 5 - 9 | 7 -11 | 10 - 14 | 중간 b) | ≧6.0 |
| MG | 21 - 25 | 5 - 9 | 7 -11 | 10 - 14 | 과립 | ≧6.0 |
| HF | 22 - 26 | 6 - 10 | 10 -14 | 4 - 8 | 미세 a) | ≧6.5 |
| HMP | 22 - 26 | 6 - 10 | 10 -14 | 4 - 8 | 중간 b) | ≧6.5 |
| HG | 22 - 26 | 6 - 10 | 10 -14 | 4 - 8 | 과립 | ≧6.5 |

[0067] a) $D_{50}$; NMT 10 μm, $D_{90}$: NMT20 μm.; b) $D_{50}$: 70-300 μm

[0068] 일부 바람직한 실시예에서, 본 명세서에 기술된 경구용 제제에서, 장용성 코팅 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS)이고, 상기 HPMCAS는 하기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들인 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로, 바람직하게는HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP로, 더욱 바람직하게는 HPMCAS-HF로 이루어진 군에서 선택된다.

[0069] 따라서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0070] 각 입자는

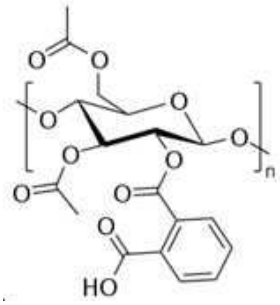
[0071] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 코어 물질 및 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0072] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고,

[0073] 상기 장용성 코팅 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS)이고, 상기HPMCAS는 하기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들인 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP,

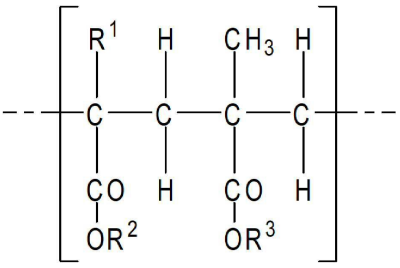
HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로, 바람직하게는HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP로, 더욱 바람직하게는 HPMCAS-HF로 이루어진 군에서 선택된 것인 경구용 제제이다.

[0074] 셀라세페이트(cellacefate, INN)라고도 알려져 있는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP)는, 하이드록시기들의 약 절반이 아세틸기로 에스테르화되고 1/4이 프탈산의 1 또는 2개로 카르복실기로 에스테르화되며, 나머지는 변하지 않은 셀룰로스 고분자이다. CAP의 화학 구조는 다음과 같다:



[0075]

[0076] "**(메트)아크릴산-(메트)아크릴레이트 공중합체**, **(meth)acrylic acid - (meth)acrylate copolymers**" 라는 용어는 아크릴산 또는 아크릴산 에스테르와 메타크릴산 또는 메타크릴산 에스테르의 공중합체를 지칭한다. 이러한 공중합체는 분자질량 (약칭 *Mr*)이 100,000 이상이며, 이전에는 분자량 $M_r \geq 100,000$이라고도 하며 하기의 화학식을 갖는다:



[0077]

[0078] 상기식에서

[0079] $R^1$ 는 가장 바람직하게는 -H 또는 $-CH_3$; 및

[0080] $R^2$ 및 $R^3$ 는 서로 독립적으로 -H, 또는 에스테르기, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 또는 뷰틸 에스테르.

[0081] 바람직하게는 Eudragit® 공중합체들, 예를들어 Eudragit® L100, Eudragit® L12.5, Eudragit® L12.5P, Eudragit® L30D-55, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® S12.5, Eudragit® S12.5P, Eudragit® RS100, Eudragit® RL100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5, Eudragit® FS30D 및 이들 Eudragit® 공중합체들의 2종 또는 3종의 혼합물이 바람직하고, Eudragit® L100, Eudragit® S100, 및 이들의 혼합물이 더욱 바람직하다.

[0082] Eudragit® S100, Eudragit® S12.5, Eudragit® S12.5P (Evonik) 은 메타크릴산:메틸 메타크릴레이트 비율이 1:2이고, 평균 상대 분자량은 약 135,000이다. 카르복실기와 에스테르기의 비율은 약 1:2이다. Eudragit® S 공중합체에서 잔기 $R^2$ 와 $R^3$의 25%에서 35%는 -H이며, 이는 카르보닐옥시 부분의 25%에서 35%가 카르복실기(-COOH)임을 의미한다. Eudragit® S 공중합체의 카르복실기 함량은 30% ± 1%가 바람직하다.

[0083] Eudragit® L100, Eudragit® L12.5, Eudragit® L12.5P (Evonik) 은 메타크릴산 : 메틸 메타크릴레이트 비율이 1:1이고, 평균 상대 분자량은 약 250,000이다. 카르복실기와 에스테르기의 비율은 약 1:1이다.

[0084] Eudragit® L100-55 and Eudragit® L30D-55 (Evonik)은 메타크릴산 : 에틸아크릴레이트 비율이 1:1이고, 평균

상대 분자량은 약 250,000이다. 카르복실기와 에스테르기의 비율은 약 1:1이다.

[0085] Eudragit® L 공중합체에서 잔기 $R^2$ 와 $R^3$의 45%에서 55%는 -H이며, 이는 카르보닐옥시 부분의 45%에서 55%가 카르복실기(-COOH)임을 의미한다. Eudragit® L 공중합체의 카르복실기 함량은 50% ± 1%가 바람직하다.

[0086] Eudragit® FS30D (Evonik) 은 메틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트와 메타크릴산의 비율이 7:3:1이고, 평균 상대 분자량은 약 280,000 g/mol이다. 유리카르복실기와 에스테르기의 비율은 약 1:10이다.

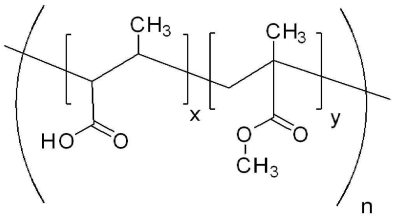
[0087] 이들 고분자는 위내성 및 장용성 고분자이다. 이들 고분자 필름은 순수한 물과 희석된 산에 불용성이다. 이들은 카르복실산 함량에 따라 더 높은 pH에서 용해된다. Eudragit® S 공중합체와 Eudragit® L 공중합체는 고분자 코팅에 단일 성분으로 사용하거나 어떤 비율로든 조합하여 사용할 수 있다. 고분자의 조합을 사용하면 고분자 재료는 Eudragit® L 공중합체와 Eudragit® S 공중합체가 개별적으로 용해되는 pH 사이의 pH에서 용해성을 나타낼 수 있다.

[0088] 본 명세서에 기술된 경구용 제제의 실시예에서, 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 -메타크릴산 에스테르 공중합체, 아크릴산 - 메타크릴산 에스테르 공중합체, 메타크릴산-아크릴산 에스테르 공중합체, 아크릴산 - 아크릴산 에스테르 공중합체, 그리고 더 바람직하게는 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산-메틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산-메틸아크릴레이트 공중합체, 더욱 더 바람직하게는 Eudragit® L100, Eudragit® L12.5, Eudragit® L12.5P, Eudragit® L30D-55, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® S12.5, Eudragit® S12.5P, Eudragit® FS30D 및 이들 Eudragit® 공중합체들의 2종 또는 3종의 혼합물이 바람직하고, 및 가장 바람직하게는Eudragit® L100, Eudragit® S100, 또는 이들의 혼합물이다.

[0089] Eudragit® L100 - x:y = 1:1 (메타크릴산:메틸메타크릴레이트 유닛의 비율);

[0090] Eudragit® S100 - x:y = 1:2 (메타크릴산:메틸메타크릴레이트 유닛의 비율);

[0091] n = 중합도.

[0092] 


[0093] 바람직하게는, 본 발명은 포유류의 소장에 약물(즉, 화합물 1)의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0094] 각 입자는

[0095] 약물로서 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

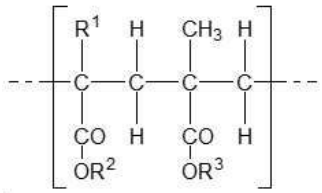
[0096] 코어 물질, 및

[0097] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0098] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및

[0099] 상기 장용성 코팅 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀락중에서 선택되고; 또는

[0100] 상기 장용성 코팅 고분자는 평균 분자량이 > 100,000 g/mol이고, 바람직하게는 120,000 g/mol에서 270,000 g/mol 사이의 평균 분자량을 가지고, 및 하기의 화학식을 갖고:

[0101] 

[0102] 상기 식에서

[0103] $R^1$ 은 -H 또는 $-CH_3$; 및

[0104] $R^2$ 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 또는 다이메틸아미노에틸 중에서 선택되고, 또는

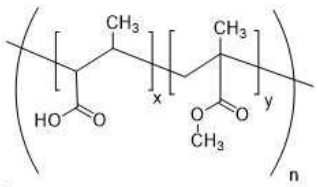
[0105] $R^3$ 은 -H이고 및 $R^2$ 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 또는 뷰틸 중에서 선택되고;

[0106] 또는 이들 장용성 고분자들의 1종 이상의 혼합물인 것인 경구용 제제이고,

[0107] 더욱 바람직하게는, 상기 장용성 코딩 고분자는 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체, 아크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체, 메타크릴산-아크릴산 에스테르 공중합체, 아크릴산-아크릴산 에스테르 공중합체, 아크릴산 에스테르-메타크릴산 에스테르-메타크릴산 공중합체이고, 여기서 상기 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 아이소프로필 에스테르, 또는 뷰틸 에스테르이고, 더욱 바람직하게는 메틸 에스테르 또는 에틸 에스테르 또는 이들의 혼합물 이고, 가장 바람직하게는 메틸 에스테르이고;

[0108] 따라서, 더욱 더 바람직하게는, 상기 장용성 코팅 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀락, 메타크릴산 -메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 -메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 또는 상기 장용성 코팅 고분자들의 1종 이상의 혼합물이고,

[0109] 더욱 더 바람직하게는, 상기 장용성 코팅 고분자는 평균 분자량이 > 100,000 g/mol 이고, 바람직하게는 120,000 g/mol에서 270,000 g/mol 사이의 평균 분자량을 가지고, 하기의 2개의 화학식들 중 하나를 나타낸다:

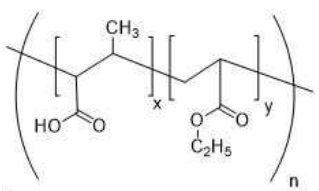
[0110] 

[0111] 상기 식에서

[0112] n = 중합도,

[0113] 및 x:y의 비율이1:0.5 내지 1:2.5, 바람직하게는1:0.8 내지 1:2.2;

[0114] 또는

[0115] 

[0116] 상기 식에서

[0117] n = 중합도,

[0118] 및 x:y의 비율이 1:0.5 내지 1:2.5, 바람직하게는 1:0.8 내지 1:2.2;

[0119] 더욱 더 바람직하게는, 상기 장용성 코팅 고분자는 Eudragit® L100, Eudragit® L12.5, Eudragit® L12.5P, Eudragit® L30D-55, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® S12.5, Eudragit® S12.5P, Eudragit® FS30D, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀락, 및 상기Eudragit® 공중합체들의 2종 또는 3종의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택된다.

[0120] 상기 메타크릴레이트 공중합체는 원하는 비율로 결합할 수 있으며, 약물 방출 속도를 변경하기 위해 비율을 변경할 수 있다. Eudragit® L100: Eudragit® S100의 비율은 100:0 내지 50:50 범위이고, 바람직하게는 100:0 내지 60:40, 100:0 내지 70:30, 더 바람직하게는 100:0 내지 80:20 또는 그 사이의 모든 비율일 수 있으며, 가장 바람직하게는 Eudragit® L100: Eudragit® S100의 비율은 100:0 내지 85:15 이다.

[0121] 본 명세서에 개시된 모든 실시예에서, 상기 **코어 물질**은 코어 펠렛 또는 과립 형태인 것이 바람직하며, 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스를 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하고, 바람직하게는 미정질 셀룰로스를 선택하는 것이 바람직하다.

[0122] "**코어 펠렛 형태의 코어 물질**"이라는 용어는 상기 코어 물질 또는 상기 인용된 코어 물질의 혼합물로 만 이루어진 코어 펠렛이 제조되는 것을 의미한다. 이러한 코어 펠렛은 약물(즉, 화합물 1)을 포함하지 않으며, 장용성 코팅 고분자 또는 서방형 고분자를 포함하지 않는다. 이들 코어 펠렛은 약물 함유 층, 장용성 코팅 층 및 선택적으로 서방형 층으로 코팅된다. "층"이라는 용어 대신 "코팅"이라는 용어를 사용할 수도 있다. 서방형 층이 있는 경우 장용성 코팅층 위에 있거나 장용성 코팅층 아래에 있을 수 있다.

[0123] "**과립 형태의 코어 물질**"이라는 용어는 상기 코어 물질 또는 상기 인용된 코어 물질들의 혼합물을 주성분(들)으로, 약물 및 선택적으로 추가 성분들이 함께 혼합되어 과립이 형성되는 조성물을 수득하는 것을 의미한다. 이들 과립에는 화합물 1이 대부분 균질하게 분포되어 있으며 장용성 코팅층과 선택적으로 서방형 코팅층으로 코팅되어 있다. 서방형 층이 있는 경우 장용성 코팅층 위에 있거나 장용성 코팅층 아래에 있을 수 있다.

[0124] 결론적으로, 포유류의 소장에 약물(즉, 화합물 1)의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0125] 각 입자는

[0126] 약물로서 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

[0127] 코어 물질, 및

[0128] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

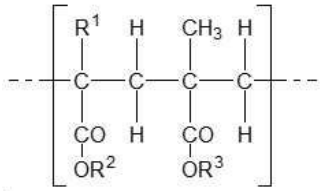
[0129] 여기서,

[0130] 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스중에서 선택되고, 바람직하게는 미정질 셀룰로스를 선택하는 것이 바람직하고; 및

[0131] 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고; 및

[0132] 상기 장용성 코팅 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀락중에서 선택되고; 또는

[0133] 상기 장용성 코팅 고분자는 평균 분자량이 > 100,000 g/mol이고, 바람직하게는 120,000 g/mol에서 270,000 g/mol 사이의 평균 분자량을 가지고, 및 하기의 화학식을 갖고:

[0134] 

[0135] 상기 식에서

[0136] $R^1$ 은 -H 또는 $-CH_3$; 및

[0137] $R^2$ 는 -H 및 $R^3$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 또는 뷰틸, 또는 다이메틸아미노에틸 중에서 선택되고, 또는

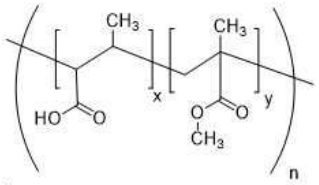
[0138] $R^3$ 은 -H 이고 및 $R^2$ 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 또는 뷰틸 중에서 선택되고;

[0139] 또는 이들 장용성 고분자들의 1종 이상의 혼합물인 것인 경구용 제제이고,

[0140] 더욱 바람직하게는, 상기 장용성 코딩 고분자는 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체, 아크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체, 메타크릴산-아크릴산 에스테르 공중합체, 아크릴산-아크릴산 에스테르 공중합체, 아크릴산 에스테르-메타크릴산 에스테르-메타크릴산 공중합체이고, 여기서 상기 에스테르는 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 아이소프로필 에스테르, 또는 뷰틸 에스테르이고, 더욱 바람직하게는 메틸 에스테르 또는 에틸 에스테르 또는 이들의 혼합물이고, 가장 바람직하게는 메틸 에스테르이고;

[0141] 따라서, 더욱 더 바람직하게는, 상기 장용성 코팅 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀락, 메타크릴산 -메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 -메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 또는 상기 장용성 코팅 고분자들의 1종 이상의 혼합물이고,

[0142] 더욱 더 바람직하게는, 상기 장용성 코팅 고분자는 평균 분자량이 > 100,000 g/mol 이고, 바람직하게는 120,000 g/mol에서 270,000 g/mol 사이의 평균 분자량을 가지고, 및 하기의 2개의 화학식들 중 하나를 나타낸다:

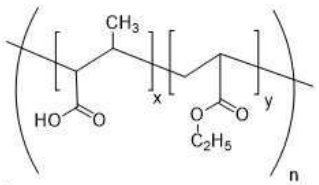
[0143] 

[0144] 상기 식에서

[0145] n = 중합도,

[0146] 및 x : y의 비율은 1 : 0.5 내지 1 : 2.5, 바람직하게는 1 : 0.8 내지 1 : 2.2의 범위이다.

[0147] 또는

[0148] 

[0149] 상기식에서

[0150] n = 중합도,

[0151] 및 x : y의 비율은 1 : 0.5 내지 1 : 2.5, 바람직하게는 1 : 0.8 내지 1 : 2.2의 범위이고;

[0152] 더욱 더 바람직하게는 장용성 코팅 고분자는 Eudragit® L100, Eudragit® L12.5, Eudragit® L12.5P, Eudragit® L30D-55, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® S12.5, Eudragit® S12.5P, Eudragit® FS30D, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀락 및 이들 Eudragit® 공중합체들중 2종 또는 3종의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택된다.

[0153] 따라서, 더욱 바람직하게, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0154] 각 입자는

[0155] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0156] 코어 물질, 및

[0157] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0158] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및

[0159] 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체이고, 상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는Eudragit® L100, Eudragit® S100, 또는 이들의 혼합물것인 경구용 제제이다.

[0160] Eudragit® L100, Eudragit® S100의 상기 혼합물은 100:0 내지 50:50범위의 비율, 바람직하게는 95:5 내지 60:40, 90:10 내지 70:30, 더욱 바람직하게는 90:10 내지 80:20 범위의 비율, 또는 이들 사이의 임의의 비율일 수 있고, 가장 바람직하게는 Eudragit® L100: Eudragit® S100의 비율이 85:15이다.

[0161] 본 발명의 경구용 제제의 투여 후, 투여된 약물 용량은 신속하고 완전하게 용해되어야 한다. 경구 투여 후 위장의 pH 변화를 조절해야 하며 투여된 약물 용량이 용해되도록 해야한다. 소장에서의 점막 방출과 함께 전신 가용성(AUC)이 클수록 더 높은 약리학적 효과를 기대할 수 있다.

[0162] 일부 실시예들에서, 상기에 기술된 상기 경구 제제에서, 각각의 입자는 1종 이상의 결합제(들), 완충제(들), 착색제(들), 가소제(들), 활강제(들), 붕해제(들), pH-조절제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)을 추가적으로 포함한다.

[0163] 본 명세서에 개시된 모든 실시예에서, 장용성 코팅층은 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 또는 이로 이루어진다.

[0164] 더욱이, 장용성 코팅 고분자는 본 명세서에 개시된 상기 경구용 제제의 외층에 포함되어 있거나 또는 이를 형성하는 것이 바람직하다.

[0165] 또한, 화합물 1은 추가적인 약물(즉, 화 1)층 없이 상기 코어 물질에 포함되거나, 상기 코어 물질에 포함되지 않고 상기 코어 물질을 덮는 약물층에만 포함되는 것이 바람직하다.

[0166] 상기 장용성 코팅층은 상기 코어 물질 또는 상기 약물층을 덮는다. 그러나, 화합물 1의 방출을 미세 조정하기 위해, 추가적인 서방성 층이 상기 장용성 코팅층의 가장 외층, 또는 장용성 코팅층 아래에 그러나 상기 약물층 또는 코어를 포함하는 상기 약물 위에 존재할 수 있다.

[0167] 일부 실시예들에서, 상기에 언급된 경구용 제제에서, 장용성 코팅 고분자는 상기 코어 물질을 둘러싸는 코팅의 외층에 포함되거나 이를 형성한다.

[0168] 따라서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제에 관한 것으로서 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 또는 이

로 이루어지고,

[0169] 각 입자는

[0170] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 코어 물질, 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0171] 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 완충제(들), 착색제(들), 가소제(들), 활강제(들), 붕해제(들), pH-조절제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)을 포함하고,

[0172] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅된 것인 경구용 제제이다.

[0173] 바람직하게는, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 각 입자는

[0174] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 코어 물질, 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0175] 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 완충제(들), 착색제(들), 가소제(들), 활강제(들), 붕해제(들), pH-조절제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)을 포함하고,

[0176] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및

[0177] 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 제제이다.

[0178] 더욱 바람직하게는, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 각 입자는

[0179] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염,

[0180] 코어 물질, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 완충제(들), 착색제(들), 가소제(들), 활강제(들), 붕해제(들), pH-조절제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)을 포함하고,

[0181] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0182] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및

[0183] 상기 장용성 코팅 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로, 바람직하게는 HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP로, 더욱 바람직하게는 HPMCAS-HF로 이루어진 군에서 선택된 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이고; 및/또는

[0184] 상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는 Eudragit® L100, Eudragit® S100 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 제제이다.

[0185] 일부 실시예들에서, 본 발명은 경구용 제제에 관한 것으로서, 여기서 상기 장용성 코팅 고분자는 상기 코어 물

질을 둘러싸는 상기 코팅의 외부 층에 포함되거나 이를 형성하는 것인 경구용 제제이다.

[0186] 따라서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 경구용 제제에 관한 것으로서 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐, 또는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 각 입자는

[0187] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 코어 물질, 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0188] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고 및 상기 장용성 코팅 고분자는 상기 코어 물질을 둘러싸는 상기 코팅의 외부 층에 포함되거나 이를 형성하는 것인 경구용 제제이다.

[0189] 과립/펠렛/비드에 더하여, 다중 입자 제제들은 또한 일반적으로 직경이 1 내지 4 밀리미터인 미니정제들을 포함한다. 이들은 구형 입자와는 다른 제조 공정을 통해 수득되지만 동일한 이점을 제공한다. 이들은 특히 소아과 용도로 선호된다.

[0190] 일부 실시예에서, 본 발명은 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 입자가 코팅 미니정제 형태인 경우, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), pH-조절제(들), 및/또는 충전제(들)을 포함한다.

[0191] 따라서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 각 입자는

[0192] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0193] 코어 물질, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), pH-조절제(들), 및/또는 충전제(들)을 포함하고; 및

[0194] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0195] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 바람직하게는 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셸락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택되고; 더욱 바람직하게는 상기 장용성 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트이고, 상기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들인 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로, 바람직하게는HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP로, 더욱 바람직하게는HPMCAS-HF로 이루어진 군에서 선택되고; 및/또는

[0196] 상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는Eudragit® L100, Eudragit® S100 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 제제이다.

[0197] 바람직하게는, 상기 결합제는 설탕, 자당(sucrose), 다당류, 잔탄검, 구아검, 카라기난 (carrageenan), 밀, 옥수수, 쌀 및 감자에서 유래된 전분, 밀, 옥수수, 쌀 및 감자에서 유래된 선응집(변성) 전분 (preagglutinated (modified) starch), 전분글리콜산나트륨, 천연검, 아카시아검, 젤라틴, 트라가칸트(tragacanth), 해조(seeweed)의 유도체들, 알긴산, 알긴산나트륨, 알긴산암모늄칼슘, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체들, 히드록시프로필셀룰로스, L-히드록시프로필셀룰로스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스나트륨, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈 K25 와 같은 폴리비닐피리돈 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[0198] 더욱 바람직하게는, 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로스, L-히드록시프로필셀룰로스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 또는 포비돈 K25 와 같은 폴리비닐피리돈이다. 가장 바람직하게는, 상기 결합제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 또는 포비돈 K25이다.

[0199] 따라서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 각 입자는

[0200] (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0201] 코어 물질, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), pH-조절제(들), 및/또는 충전제(들)을 포함하고; 및

[0202] 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로스, L-히드록시프로필셀룰로스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 또는 포비돈 K25 와 같은 폴리비닐피리돈이고, 가장 바람직하게는, 상기 결합제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 또는 포비돈 K25이고,

[0203] 및

[0204] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0205] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되는 것인 장용성 제제이다.

[0206] 히드록시프로필셀룰로스는 셀룰로스의 부분적으로 치환된 폴리(히드록시프로필) 에테르이다. 이것은 0.6% 이하의 실리카 또는 다른 적절한 고결 방지제를 함유할 수 있다. 히드록시프로필셀룰로스는 다양한 용액 점도를 갖는 다양한 등급으로 상업적으로 이용가능하다. 분자량 범위는 50000 - 1250000이다. 히드록시프로필셀룰로스는 부분적으로 O-(2-히드록시프로필화) 셀룰로스이다. 건조물 기준으로 53.4% 내지 80.5%의 히드록시프로폭시기를 함유하고 있다. 평균 중합도는 200에서 300 범위이다. 몰 치환도는 약 4이다.

[0207] "저치환도 히드록시프로필셀룰로스" (L-HPC 또는 LHPC)는 셀룰로스의 저치환된 폴리(히드록시프로필)에테르이다. 이것은 입자 크기와 치환수준이 다른 여러 등급들로 상업적으로 이용 가능하다. 저치환도 히드록시프로필셀룰로스는 건조물 기준으로 5% 내지 16%의 히드록시프로폭시기를 함유하고 있다. 몰 치환도는 < 1이다.

[0208] 특히 저치환도 히드록시프로필셀룰로스는 건조기준으로 계산하여 5 중량% 내지 16 중량%, 바람직하게는 7 중량% 내지 13 중량% 범위의 히드록시프로폭시기 ($-OCH_2CHOHCH_3$)를 함유하는 저치환도 O-(2-히드록시프로필화) 셀룰로스이다.

[0209] 저치환도 히드록시프로필셀룰로스의 평균 입자 크기는 15 μm 내지 65 μm, 바람직하게는 25 μm 내지 60 μm, 더 바람직하게는 25 μm 내지 60 μm 범위이다.

[0210] "포비돈 (Povidone)"은 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 동의어로 사용된다. 폴리비닐피롤리돈은 1-에테닐피롤리딘-2-온(1-ethenylpyrollidin-2-one)의 선형 중합체로 구성된다. 다양한 유형의 폴리비닐피롤리돈은 K 값으로 표시되는 용액의 점도로 특징된다. 폴리비닐피롤리돈은 백색 내지 황백색 분말 또는 플레이크(flake)로 존재하며 물에 쉽게 용해된다. K 값은 플라스틱 산업에서 일반적인 분류이며 고분자의 평균 몰 질량과 직접 관련이 있다. 이를 통해 K 값에서 중합도와 사슬 길이를 간접적으로 추론할 수 있다. 포비돈 K25, 포비돈 K30 또는 포비돈 K90은 상업적으로 이용 가능하다. 바람직하게는, 포비돈 K25가 결합제로 사용된다. 포비돈 K25의 대략적인 평균 분자량은28,000g/mol(Da) 내지34,000g/mol(Da)사이인 30,000g/mol(Da)이다.

[0211] 바람직하게는, pH 조절제는 아스코르브 산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 주석산, 푸마르산, 말레산, 말산, 아디프산, 글루탐산, 구연산(시트르산) 및 구연산이나트륨 (sodium hydrogen citrate), 더 바람직하게는 아디프산으로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0212] 따라서 본 발명의 바람직한 실시예는 경구용 제제에 관한 것으로, 입자가 코팅 미니정제의 형태인 경우, 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), pH-조절제(들), 및/또는 충전제(들)을 포함하고, 여기서

[0213] 상기 결합제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스이고;

[0214] 상기 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이고;

[0215] 상기 활강제는 탈크이고;

[0216] 상기pH-조절제는 아디프산이고; 및/또는

[0217] 상기 충전제는 만니톨인 것인 경구용 제제이다.

[0218] 따라서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는

[0219] 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 각 입자는

[0220] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0221] 코어 물질, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), pH-조절제(들), 및/또는 충전제(들)을 포함하고;

[0222] 여기서 상기 결합제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스이고;

[0223] 상기 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이고;

[0224] 상기 활강제는 탈크이고;

[0225] 상기pH-조절제는 아디프산이고; 및/또는

[0226] 상기 충전제는 만니톨이고; 및

[0227] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0228] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되는 것인 장용성 제제이다.

[0229] 바람직하게는, 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셸락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택되고; 보다 바람직하게는 상기 장용성 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셸락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택된다.

[0230] 더욱 바람직하게는 상기 장용성 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트이고, 상기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로, 바람직하게는HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP로, 더욱 바람직하게는HPMCAS-HF로 이루어진 군에서 선택되고; 및/또는 상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는Eudragit® L100, Eudragit® S100 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[0231] 일부 실시예에서, 본 발명은 적어도 하나의 코팅층이 적어도 1종의 완충제, 가소제 및/또는 활강제를 추가적으로 포함하는 것인 경구용 제제에 관한 것이다.

[0232] 따라서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 각 입자는 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0233] 코어 물질, 및 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0234] 상기 코어 물질은 적어도 1종의 완충제, 가소제 및/또는 활강제를을 포함하거나 이로 이루어지고;

[0235] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되는

것인 장용성 제제이다.

[0236] 바람직하게는, 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택되고; 보다 바람직하게는, 상기 장용성 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택된다.

[0237] 상기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들인 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로, 바람직하게는HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP로, 더욱 바람직하게는HPMCAS-HF로 이루어진 군에서 선택되고; 및/또는 상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는Eudragit® L100, Eudragit® S100 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[0238] 따라서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 각 입자는

[0239] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0240] 코어 물질, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), 및/또는 충전제(들)을 포함하고;

[0241] 여기서 상기 결합제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 또는 이들의 혼합물이고;

[0242] 상기 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이고;

[0243] 상기 활강제는 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물이고;

[0244] 상기 pH-조절제는 아디프산이고; 및/또는

[0245] 상기 충전제는 만니톨이고; 및

[0246] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0247] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자, 적어도 하나의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되는 것인 경구용 제제이고, 바람직하게는 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 제제이다.

[0248] 상기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들인 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로, 바람직하게는HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP로, 더욱 바람직하게는HPMCAS-HF로 이루어진 군에서 선택되고; 및/또는

[0249] 상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는Eudragit® L100, Eudragit® S100 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[0250] 바람직하게는, 상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고; 상기 가소제는 트리에틸 시트레이트이고; 및/또는 상기 활

강제는 탈크이다.

[0251] 따라서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 각 입자는

[0252] (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0253] 코어 물질, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), 및/또는 충전제(들)을 포함하고;

[0254] 여기서 상기 결합제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 또는 이들의 혼합물이고;

[0255] 상기 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이고;

[0256] 상기 활강제는 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물이고;

[0257] 상기pH-조절제는 아디프산이고; 및/또는

[0258] 상기 충전제는 만니톨이고; 및

[0259] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0260] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자, 적어도 하나의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되는 것인 경구용 제제이고, 바람직하게는 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셸락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 제제이다.

[0261] 상기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트는 바람직하게는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들인 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로, 바람직하게는HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP로, 더욱 바람직하게는HPMCAS-HF로 이루어진 군에서 선택되고; 및/또는

[0262] 상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는Eudragit® L100, Eudragit® S100 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[0263] 따라서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는 코팅 미니정제 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 각 입자는

[0264] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0265] 코어 물질, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), pH-조절제(들), 및/또는 충전제(들)을 포함하고;

[0266] 여기서 상기 결합제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 또는 이들의 혼합물이고;

[0267] 상기 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이고;

[0268] 상기 활강제는 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물이고;

[0269] 상기 pH-조절제는 아디프산이고; 및/또는

[0270] 상기 충전제는 만니톨이고; 및

[0271] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0272] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자, 적어도 하나의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고;

[0273] 상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

[0274] 상기 가소제는 트리에틸 시트레이트이고; 및/또는

[0275] 상기 활강제는 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물인 것인 경구용 제제이고,

[0276] 바람직하게는 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 제제이다.

[0277] 상기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트는 바람직하게는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들인 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로, 바람직하게는HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP로, 더욱 바람직하게는HPMCAS-HF로 이루어진 군에서 선택되고; 및/또는

[0278] 상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는Eudragit® L100, Eudragit® S100 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[0279] 바람직하게는, 본 발명은 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제에 관한 것으로서, 각 입자는

[0280] 5 중량% 내지 15 중량% 의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및

[0281] 상기 결합제, 상기 붕해제, 상기 활강제, 상기 pH 조절제 및/또는 상기 충전제를 포함하거나 이로 이루어진50 중량% 내지 90 중량%의 상기 코어 물질; 및

[0282] 1 중량% 내지 10 중량%의 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 것인

[0283] 경구용 제제에 관한 것이다.

[0284] 일부 실시예에서, 본 발명은 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제에 관한 것으로서, 여기서 코팅 미니정제 형태인 각 입자는

[0285] 5 중량% 내지 15 중량% 의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및

[0286] 상기 결합제, 상기 붕해제, 상기 활강제, 상기 pH 조절제 및/또는 상기 충전제를 포함하거나 이로 이루어진50 중량% 내지 90 중량%의 상기 코어 물질; 및

[0287] 1 중량% 내지 10 중량%의 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 것인

[0288] 경구용 제제에 관한 것이다.

[0289] 일부 바람직한 실시예에서, 본 발명은 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제에 관한 것으로서, 각 입자는

[0290] 5 중량% 내지 15 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0291] 1 중량% 내지 10 중량%의 HPMCAS;

[0292] 15 중량% 내지 30 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0293] 1 중량% 내지 10 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0294] 15 중량% 내지 30 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0295] 15 중량% 내지 30 중량%의 만니톨;

[0296] 0.1 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0297] 0 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄; 및

[0298] 5 중량% 내지 10 중량%의 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물;

[0299] 선택적으로 5.0 중량% 내지 10.0 중량%의 아디프산을

[0300] 포함하거나 이로 이루어진 것인 경구용 제제에 관한 것이다.

[0301] 바람직하게는, 본 발명은 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제에 관한 것으로서, 여기서

[0302] 코팅 미니정제 형태인 각 입자는 하기를 포함하거나 이로 이루어진 것인 경구용 제제이다:

[0303] 5 중량% 내지 15 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0304] 상기 코어 물질은

[0305] 15 중량% 내지 30 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0306] 1 중량% 내지 10 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0307] 15 중량% 내지 30 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0308] 15 중량% 내지 30 중량%의 만니톨; 및

[0309] 선택적으로 5.0 중량% 내지 10.0 중량%의 아디프산을 포함하고;

[0310] 상기 적어도 하나의 코팅층은

[0311] 1 중량% 내지 10 중량%의 HPMCAS;

[0312] 0 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄;

[0313] 0.1 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트; 및

[0314] 5 중량% 내지 10 중량%의 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0315] 일부 바람직한 실시예에서, 본 발명은 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제에 관한 것으로서, 각 입자는

[0316] 5 중량% 내지 15 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0317] 1 중량% 내지 10 중량%의 Eudragit® L100/S100; 바람직하게는 1 중량% 내지 10 중량% Eudragit® L100 및 0 중량% 내지 5 중량% Eudragit® S100;

[0318] 15 중량% 내지 30 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0319] 1 중량% 내지 10 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0320] 15 중량% 내지 30 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0321] 15 중량% 내지 30 중량%의 만니톨;

[0322] 0.1 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0323] 0 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄; 및

[0324] 3 중량% 내지 10 중량%의 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물; 및

[0325] 선택적으로 5.0 중량% 내지 10.0 중량%의 아디프산을

[0326] 포함하거나 이로 이루어진 것인 경구용 제제에 관한 것이다.

[0327] 바람직하게는, 본 발명은 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제에 관한 것으로서, 여기서

[0328] 코팅 미니정제 형태인 각 입자는 하기를 포함하거나 이로 이루어진 것인 경구용 제제이다:

[0329] 5 중량% 내지 15 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0330] 상기 코어 물질은

[0331] 20 중량% 내지 30 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0332] 1 중량% 내지 10 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0333] 20 중량% 내지 30 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0334] 20 중량% 내지 30 중량%의 만니톨; 및

[0335] 선택적으로 5.0 중량% 내지 10.0 중량%의 아디프산을 포함하고;

[0336] 상기 적어도 하나의 코팅층은

[0337] 15 중량% 내지 25 중량%의 Eudragit® L100/S100; 바람직하게는 1 중량% 내지10 중량% Eudragit® L100 및 0 중량% 내지 5 중량% Eudragit® S100;

[0338] 0.1 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트; 및

[0339] 3 중량% 내지 10 중량%의 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0340] 더욱 바람직하게는, 본 발명은 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제에 관한 것으로서, 각 입자는 코팅 미니정제 형태이고 각 입자는:

[0341] 8 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0342] 3 중량% 내지 8 중량%의 HPMCAS; 또는 3 중량% 내지 8 중량%의 Eudragit® L100/S100;

[0343] 20 중량% 내지 26 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0344] 2 중량% 내지 4 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0345] 20 중량% 내지 26 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0346] 20 중량% 내지 26 중량%의 만니톨;

[0347] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0348] 0.01 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄; 및

[0349] 4 중량% 내지 8 중량%의 탈크;

[0350] 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 이산화규소; 및

[0351] 선택적으로 5 중량% 내지 10 중량%의 아디프산으로

[0352] 이루어진 것인 경구용 제제에 관한 것이다.

[0353] 더욱 바람직하게는, 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제로서, 여기서

[0354] 각 입자는 코팅 미니정제 형태이고 각 입자는 하기로 이루어진다:

[0355] 8 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0356] 상기 코어 물질은

[0357] 20 중량% 내지 26 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0358] 2 중량% 내지 4 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0359] 20 중량% 내지 26 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0360] 20 중량% 내지 26 중량%의 만니톨; 및

[0361] 선택적으로 5 중량% 내지 10 중량%의 아디프산을 포함하고;

[0362] 상기 적어도 하나의 코팅층은

[0363] 3 중량% 내지 8 중량%의 HPMCAS; 또는 3 중량% 내지 8 중량%의 Eudragit® L100/S100;

[0364] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0365] 0.01 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄; 및

[0366] 4 중량% 내지 8 중량%의 탈크;

[0367] 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 이산화규소를 포함한다.

[0368] 더욱 더 바람직하게는, 본 발명은 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제에 관한 것으로서, 각 입자는 코팅 미니정제 형태이고, 각 입자가:

[0369] 8 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0370] 3 중량% 내지 6 중량%의 HPMCAS-HF;

[0371] 20 중량% 내지 26 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0372] 2 중량% 내지 4 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0373] 20 중량% 내지 26 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0374] 20 중량% 내지 26 중량%의 만니톨;

[0375] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0376] 0.01 중량% 내지 0.5 중량%의 탄산수소 암모늄;

[0377] 4 중량% 내지 8 중량%의 탈크;

[0378] 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 이산화규소; 및

[0379] 선택적으로 6 중량% 내지 10 중량%의 아디프산으로

[0380] 이루어진 것인 경구용 제제,

[0381] 또는

[0382] 각 입자가

[0383] 8 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0384] 3 중량% 내지 6 중량%의 Eudragit® L100;

[0385] 0.1 중량% 내지 1.5 중량%의 Eudragit® S100;

[0386] 20 중량% 내지 26 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0387] 2 중량% 내지 4 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0388] 20 중량% 내지 26 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0389] 20 중량% 내지 26 중량%의 만니톨;

[0390] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0391] 4 중량% 내지 8 중량%의 탈크;

[0392] 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 이산화규소; 및

[0393] 선택적으로 6 중량% 내지 10 중량%의 아디프산으로

[0394] 이루어진 것인 경구용 제제.

[0395] 더욱 바람직하게는, 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제로서, 여기서

[0396] 각 입자는 코팅 미니정제 형태이고, 각 입자는 하기로 이루어진다:

[0397] 8 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0398] 상기 코어 물질은

[0399] 20 중량% 내지 26 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0400] 2 중량% 내지 4 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0401] 20 중량% 내지 26 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0402] 20 중량% 내지 26 중량%의 만니톨; 및

[0403] 선택적으로 6 중량% 내지 10 중량%의 아디프산을 포함하고; 및

[0404] 상기 적어도 하나의 코팅층은

[0405] 3 중량% 내지 6 중량%의HPMCAS;

[0406] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0407] 0.01 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄; 및

[0408] 4 중량% 내지 8 중량%의 탈크;

[0409] 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 이산화규소를 포함하고;

[0410] 또는

[0411] 각 입자는 하기로 이루어진다:

[0412] 8 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0413] 상기 코어 물질은

[0414] 20 중량% 내지 26 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0415] 2 중량% 내지 4 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0416] 20 중량% 내지 26 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0417] 20 중량% 내지 26 중량%의 만니톨; 및

[0418] 선택적으로 6 중량% 내지 10 중량%의 아디프산을 포함하고; 및

[0419] 상기 적어도 하나의 코팅층은

[0420] 3 중량% 내지 6 중량%의 Eudragit® L100;

[0421] 0.1 중량% 내지 1.5 중량%의 Eudragit® S100;

[0422] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0423] 4 중량% 내지 8 중량%의 탈크;

[0424] 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 이산화규소를 포함한다.

[0425] 가장 바람직하게는, 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제로서, 여기서 각 입자는 코팅 미니정제 형태이고,

[0426] 각 입자는:

[0427] 9.22 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0428] 4.06 중량% 의 HPMCAS;

[0429] 22.12 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0430] 2.77 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0431] 23.04 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0432] 23.04 중량%의 만니톨;

[0433] 0.64 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0434] 8.3 중량%의 아디프산;

[0435] 0.07 중량%의 탄산수소 암모늄;

[0436] 5.83 중량%의 탈크; 및

[0437] 0.92 중량%의 이산화규소로 이루진 것인 경구용 제제,

[0438] 또는

[0439] 각 입자는:

[0440] 10.05 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0441] 4.42 중량% 의 HPMCAS;

[0442] 24.12 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0443] 3.02 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0444] 25.13 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0445] 25.13 중량%의 만니톨;

[0446] 0.69 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0447] 0.08 중량%의 탄산수소 암모늄;

[0448] 6.35 중량%의 탈크; 및

[0449] 1.01 중량%의 이산화규소로 이루진 것인 경구용 제제;

[0450] 또는

[0451] 각 입자는:

[0452] 9.22 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0453] 3.74 중량%의 Eudragit® L100;

[0454] 0.66 중량%의 Eudragit® S100;

[0455] 22.12 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0456] 2.76 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0457] 23.04 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0458] 23.04 중량%의 만니톨;

[0459] 0.43 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0460] 8.29 중량% 의 아디프산;

[0461] 5.76 중량%의 탈크; 및

[0462] 0.92 중량%의 이산화규소로 이루진 것인 경구용 제제;

[0463] 또는

[0464] 각 입자는:

[0465] 10.05 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0466] 4.08 중량%의 Eudragit® L100;

[0467] 0.72 중량%의 Eudragit® S100;

[0468] 24.12 중량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로스;

[0469] 3.02 중량%의 하이드록시프로필셀룰로스;

[0470] 25.13 중량%의 크로스카멜로스 나트륨;

[0471] 25.13 중량%의 만니톨;

[0472] 0.47 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0473] 6.28 중량%의 탈크; 및

[0474] 1.01 중량%의 이산화규소로 이루진 것인 경구용 제제.

[0475] 다른 측면에서, 본 발명의 경구용 제제는 타르타르산, 락토스(유당), 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로, 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질을 포함한다.

[0476] 따라서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는

[0477] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고, 각 입자는

[0478] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0479] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스, 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0480] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0481] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되는 것인 경구용 제제.

[0482] 바람직하게는 상기 코어 물질은 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태이다.

[0483] 바람직하게는 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셸락 및 상기 장용성 코팅 고분자들의 2종 이상의 혼합물을 포함하거나 이로 이루어진 군에서 선택된다.

[0484] 상기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트는 바람직하게는 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들인

HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로, 바람직하게는HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP로, 더욱 바람직하게는HPMCAS-HF로 이루어진 군에서 선택되고; 및/또는

[0485] 상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는Eudragit® L100, Eudragit® S100 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[0486] 일부 실시예에서, 본 발명은 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 입자가 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드 또는 코팅 미니캡슐의 형태인 경우, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로, 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태인 것인 경구용 제제이다.

[0487] 일부 실시예에서, 본 발명은 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 입자가 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드 또는 코팅 미니캡슐의 형태인 경우, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로, 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태이고, 및

[0488] 여기서, 상기 코어 펠렛이 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)과 함께 코팅된 것인 경구용 제제이다.

[0489] 일부 실시예에서, 상기 기술한 바와 같은 경구용 제제에 있어, 상기 장용성 코팅 고분자는 코어 물질을 둘러싸는 코팅의 외층에 포함되거나 외층을 형성한다.

[0490] 따라서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는

[0491] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고, 각 입자는

[0492] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0493] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스, 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0494] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0495] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 상기 장용성 코팅 고분자는 코어 물질을 둘러싸는 코팅의 외층에 포함되거나 외층을 형성하는 것인 경구용 제제이다.

[0496] 본 명세서에 기술한 바와 같이 코어 펠렛 형태인 상기 코어 물질을 포함하는 상기 경구용 제제는 추가적으로 적어도 1종의 결합제, 착색제, 활강제, 계면활성제 및/또는 충전제을 포함할 수 있다.

[0497] 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0498] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0499] 각 입자는

[0500] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0501] 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들);

[0502] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0503] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0504] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0505] 상기 코어 물질은 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태인 것이 바람직하며, 더 바람직하게는셀렛(Cellets) 형태이다.

[0506] Cellets(셀렛)은 100% 미정질 셀룰로스로 이루어진 고도로 구형인 코어 펠렛이다. 미정질 셀룰로스 코어 펠렛의 크기는 100 내지 200㎛ (Cellets 100), 200 내지 355㎛ (Cellets 200), 350 내지 500㎛ (Cellets 350), 500 내지 710㎛ (Cellets 500), 700 내지 1000㎛ (Cellets 700), 1000 내지 14000㎛ (Cellets 1000) 범위일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 미정질 셀룰로스 코어 펠렛의 입자 크기는 200 μm 내지 710 μm (Cellets 200, 350, 500), 더욱 더 바람직하게는 350 μm 내지 710 μm (Cellets 350, 500), 가장 바람직하게는 500 μm 내지 710 μm (Cellets 500) 범위이다.

[0507] 일부 실시예에서, 본 발명은 상기 코어 물질이 전술한 바와 같은 코어 펠렛 형태이고, 상기 코어 펠렛의 크기가 100㎛ 내지 14000㎛ 범위인 것인 경구용 제제에 관한 것이다.

[0508] 일부 실시예에서, 본 발명은 상기 코어 물질이 전술한 바와 같은 코어 펠렛 형태이고, 상기 코어 펠렛은 미정질 셀룰로스로 이루어지며, 상기 코어 펠렛의 크기는 500㎛ 내지 710㎛ (Cellets 500) 범위인 것인 경구용 제제에 관한 것이다.

[0509] 본 명세서에서 사용되는 착색제는 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III), 황색산화철 (hydrated ferric oxide), 락토스 일수화물, 카르나우바 왁스 (carnauba wax) 및 이들의 혼합물 중에서 선택된다.

[0510] 본 명세서에서 사용되는 상기 계면활성제는 바람직하게는 음이온성 계면활성제이며, 계면활성제는 설페이트 (황산염), 설포네이트, 인산염 및 카르복실산염과 같은 음이온성 작용기를 함유하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 음이온성 계면활성제는 암모늄 라우릴 설페이트, 나트륨 도데실 설페이트 (나트륨 라우릴 설페이트), 나트륨 라우레스 설페이트 (sodium laureth sulfate) 및 나트륨 미레스 설페이트 (sodium myreth sulfate), 바람직하게는 나트륨 도데실 설페이트를 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0511] 바람직하게는, 상기 코어 물질이 전술한 바와 같이 코어 펠렛의 형태이고, 상기 경구용 제제는 추가적으로 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)를 포함하는 경구용 제제로서, 여기서

[0512] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈) 이고;

[0513] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0514] 상기 충전제는 락토스 일수화물인 것인

[0515] 경구용 제제이다.

[0516] 따라서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0517] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0518] 각 입자는

[0519] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0520] 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들);

[0521] 여기서

[0522] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈)이고;

[0523] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0524] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0525] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0526] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0527] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0528] 포비돈 K25, 포비돈 K30 또는 포비돈 K90이 시판되고 있으며, 바람직하게는 포비돈 K25가 결합제로 사용된다. 포비돈 K25의 대략적인 평균 분자량은 28,000 g/mol(Da)에서 34,000 g/mol(Da) 사이인 30,000 g/mol(Da)이다.

[0529] 본 명세서에 기술된 바와 같이 코어 펠렛 형태의 상기 코어 물질을 포함하는 상기 경구용 제제에서, 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 층은 추가적으로 적어도 1종의 완충제, 가소제 및/또는 활강제를 더 포함할 수 있다.

[0530] 따라서, 일부 실시예에서 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0531] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0532] 각 입자는

[0533] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0534] 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들);

[0535] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0536] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0537] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 상기 층은 추가적으로 적어도 1종의 완충제, 가소제 및/또는 활강제를 더 포함할 수 있는 것인 경구용 제제이다.

[0538] 바람직하게는, 상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

[0539] 상기 가소제는 트리에틸 시트레이트이고; 및/또는

[0540] 상기 활강제는 탈크이다.

[0541] 일부 실시예에서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는

[0542] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0543] 각 입자는

[0544] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0545] 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들);

[0546] 여기서

[0547] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈) 이고;

[0548] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0549] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0550] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0551] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0552] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 상기 층은 추가적으로 적어도 1종의 완충제, 가소제 및/또는 활강제를 더 포함할 수 있는 것인 경구용 제제이다.

[0553] 일부 실시예에서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는

[0554] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0555] 각 입자는

[0556] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0557] 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들);

[0558] 여기서

[0559] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈) 이고;

[0560] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0561] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0562] 코어 물질, 상기 코어 물질은  타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0563] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0564] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 상기 층은 추가적으로 적어도 1종의 완충제, 가소제 및/또는 활강제를 더 포함할 수 있고,

[0565] 여기서,

[0566] 상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

[0567] 상기 가소제는 트리에틸 시트레이트이고; 및/또는

[0568] 상기 활강제는 탈크인 것인

[0569] 경구용 제제이다.

[0570] 바람직하게는, 상기 코어 물질이 상기 기술한 바와 같이 코어 펠렛의 형태인 경구용 제제는, 상기 결합제(들), 상기 착색제(들), 상기 계면활성제(들), 상기 충전제(들), 상기 완충제(들), 상기 가소제(들) 및/또는상기 활강제(들)를 포함하며, 그리고

[0571] 상기 결합제는 포비돈 K25 이고;

[0572] 상기 착색제는 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III), 황색산화철 (hydrated ferric oxide), 락토스 일수화물, 카르나우바 왁스 및 이들의 혼합물 중에서 선택되고;

[0573] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0574] 상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

[0575] 상기 가소제는 트리에틸 시트레이트; 및/또는

[0576] 상기 활강제는 탈크인 것인

[0577] 경구용 제제이다.

[0578] 따라서, 일부 실시예에서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는

[0579] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0580] 각 입자는

[0581] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0582] 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들);

[0583] 여기서

[0584] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈) 이고;

[0585] 상기 착색제는 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III), 황색산화철, 락토스 일수화물, 카르나우바 왁스 및 이들의 혼합물 중에서 선택되고;

[0586] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0587] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0588] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0589] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0590] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 상기 층은 추가적으로 적어도 1종의 완충제, 가소제 및/또는 활강제를 더 포함할 수 있고,

[0591] 여기서,

[0592] 상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

[0593] 상기 가소제는 트리에틸 시트레이트이고; 및/또는

[0594] 상기 활강제는 탈크인 것인

[0595] 경구용 제제이다.

[0596] 따라서, 일부 실시예에서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는

[0597] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0598] 각 입자는

[0599] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로; 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질;

[0600] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)을 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 층;

[0601] 및

[0602] 상기 장용성 코팅 고분자, 적어도 1종의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층을 포함하고;

[0603] 여기서 각 입자는 상기 적어도 하나의 코팅층으로 코팅된 것인 경구용 제제이다.

[0604] 일부 실시예에서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는

[0605] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0606] 각 입자는

[0607] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질

셀룰로스로; 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질;

[0608] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)을 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 층;

[0609] 여기서

[0610] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈) 이고;

[0611] 상기 착색제는 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III), 황색산화철, 락토스 일수화물, 카르나우바 왁스 및 이들의 혼합물 중에서 선택되고;

[0612] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0613] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0614] 여기서 상기 코어 물질은 상기 적어도 하나의 층으로 코팅되고;

[0615] 상기 장용성 코팅 고분자, 적어도 1종의 환충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층;

[0616] 여기서,

[0617] 상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

[0618] 상기 가소제는 트리에틸 시트레이트이고; 및/또는

[0619] 상기 활강제는 탈크이고;

[0620] 여기서 각 입자는 상기 적어도 하나의 코팅층으로 코팅된 것인 경구용 제제이다.

[0621] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 언급한 경구용 제제에 관한 것으로서, 각 입자는 추가적으로 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층으로 더 코팅된다.

[0622] 따라서, 일부 실시예에서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는

[0623] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0624] 각 입자는

[0625] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0626] 코어 물질, 상기 코어 물질은  타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로; 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0627] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0628] 여기서 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고 및 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층으로 추가적으로 코팅된 것인 경구용 제제이다.

[0629] 상기 서방형 고분자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 또는 이로 이루어진 상기 코팅층 아래에 먼저 코팅될수 있다; 또는 상기 서방형 고분자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 또는 이로 이루어진 상기 코팅층 위에 나중에 코팅될 수 있다.

[0630] 바람직하게는 상기 서방형 고분자는 하이프로멜로스 (HPMC), 에틸셀룰로스, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 예를들어 Eudragit® RL100, Eudragit® RS100 , Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된다..

[0631] 상기 서방형 고분자가 에틸셀룰로스인 경우, 선택적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 바람직하게는Macrogol® 6000이 가소제로서 추가적으로 포함된다.

[0632] 하이프로멜로스 (HPMC) 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 또는 이로 이루어진 상기 코팅층 아래에 먼저 코팅될 수 있다. 에틸셀룰로스, Eudragit® RL100, Eudragit® RS100 , Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 또는 이로 이루어진 상기 코팅층 위에 나중에 코팅될 수 있다.

[0633] 상기 서방형 고분자가 에틸셀룰로스인 경우, 선택적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 바람직하게는Macrogol® 6000이 가소제로서 추가적으로 포함된다.

[0634] Eudragit® RL100 및 Eudragit® RS100과 같은 암모니오 메타크릴레이트 공중합체는 본 발명의 변형방출형 제제에 사용하기에 적합할 수 있다.

[0635] 이러한 고분자들은 전체 생리적 pH 범위에서 순수한 물, 희석된 산, 완충액 또는 소화액에 용해되지 않는다. 이 고분자들은 pH와 무관하게 물과 소화액에서 팽창한다. 팽창된 상태에서는 물과 용해된 활성제를 투과할 수 있다. 이 고분자들의 투과성은 고분자 내 에틸아크릴레이트(ethylacrylate, EA), 메틸 메타크릴레이트(methyl methacrylate, MMA), 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 (trimethylammonioethyl methacrylate chloride , TAMCl) 기의 비율에 따라 달라진다. EA:MMA:TAMC1 비율이 1:2:0.2인 고분자(Eudragit® RL100)는 1:2:0.1 비율인 고분자(Eudragit® RS100)보다 투과성이 더 높다. Eudragit® RL100의 고분자는 높은 투과성을 가진 불용성 폴리머이다. Eudragit® RS100의 고분자는 투과성이 낮은 불용성 필름이다.

[0636] 암모니오 메타크릴레이트 공중합체들은 원하는 비율로 조합할 수 있으며, 약물 방출 속도를 조절하기 위해 비율을 변경할 수 있다. 예를 들어, Eudragit® RS100 : Eudragit® RL100의 비율을 90:10으로 사용할 수 있다. 또는, 약 100:0내지 약 80:20 또는 약 100:0 내지 약 90:10 또는 그 사이의 비율로Eudragit® RS100 : Eudragit® RL100의 비율을 조정할 수 있다. 이러한 제제들에서, 투과성이 낮은 고분자Eudragit® RS100은 일반적으로 투과성이 높은 RL과 함께 고분자 물질의 대부분을 포함하여 용질들이 코어로 들어가고 용해된 제약 활성 성분이 제어된 방식으로 빠져나갈 수 있는 틈들을 허용하고 생성한다.

[0637] 암모니오 메타크릴레이트 공중합체는 원하는 약물 방출 지연을 달성하기 위해 고분자 물질 내의 메타크릴산 공중합체와 조합할 수 있다. 약 99:1내지 약 20:80 범위의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체(예: Eudragit® RS100)와 메타크릴산 공중합체의 비율을 사용할 수 있다. 두 가지 유형의 고분자를 동일한 고분자 재료에 조합하거나 코어에 적용되는 별도의 코팅으로 제공할 수도 있다.

[0638] Eudragit® RL12.5 및 Eudragit® RL100은 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (A형) = 폴리[에틸 프로페노에이트-코-메틸 2-메틸프로프-2-에노에이트-코-N,N,N-트리메틸-2-[(2-메틸프로프-2-에노일)옥시]에탄-1-아미늄 클로라이드] (Poly[ethyl propenoate-co-methyl 2-methylprop-2-enoate-co-*N,N,N*-trimethyl-2-[(2-methylprop-2-enoyl)oxy]ethan-1-aminium chloride])이고, 평균 상대 분자 질량이 약 150,000이다. 에틸아크릴레이트 기와 메틸메타크릴레이트 기, 암모니오메타크릴레이트 기의 비율은 약 1:2:0.2이다.

[0639] Eudragit® RS12.5 and Eudragit® RS100은 암모니오 메타크릴레이트 공중합체(B형) = 폴리[에틸 프로페노에이트-코-메틸 2-메틸프로프-2-에노에이트-코-N,N,N-트리메틸-2-[(2-메틸프로프-2-에노일)옥시]에탄-1-아미늄 클로라이드]이고, 평균 상대 분자 질량이 약 150,000이다. 에틸아크릴레이트 기와 메틸메타크릴레이트 기, 암모니오메타크릴레이트 기의 비율은 약 1:2:0.2이다.

[0640] 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0641] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0642] 각 입자는

[0643] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0644] 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들);

[0645] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0646] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0647] 여기서 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고 및 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층으로 추가적으로 코팅된 것인 경구용 제제이다.

[0648] 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0649] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0650] 각 입자는

[0651] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0652] 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들);

[0653] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0654] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0655] 여기서 각 입자는 먼저 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층으로 코팅되고, 이어서 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0656] 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0657] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0658] 각 입자는

[0659] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질;

[0660] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 층;

[0661] 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층; 및

[0662] 장용성 코팅 고분자, 적어도 1종의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅 층을 포함하고,

[0663] 여기서 각 입자는 상기 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고,

[0664] 여기서 각 코어 물질이 먼저 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 코팅되고, 및 이어서 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0665] 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0666] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0667] 각 입자는

[0668] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-

6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염,

[0669] 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들);

[0670] 여기서

[0671] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈) 이고;

[0672] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0673] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0674] 코어 물질, 상기 코어 물질은  타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0675] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0676] 여기서 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0677] 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0678] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0679] 각 입자는

[0680] 코어 물질, 상기 코어 물질은  타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질;

[0681] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 층;

[0682] 여기서

[0683] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈) 이고;

[0684] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0685] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0686] 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층; 및

[0687] 장용성 코팅 고분자, 적어도 1종의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅 층을 포함하고,

[0688] 여기서 각 입자는 상기 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고,

[0689] 여기서 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0690] 이 경구용 제제들은, 각 코어 물질이 먼저 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 코팅되고, 및 이어서 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것, 또는

[0691] 각 코어 물질이 먼저 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 이어서 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것이 바람직하하다.

[0692] 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0693] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0694] 각 입자는

[0695] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염,

[0696] 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들);

[0697] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로, 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0698] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0699] 여기서 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층은 추가적으로 적어도 1종의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하고, 및 각 입자는 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0700] 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0701] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0702] 각 입자는

[0703] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로, 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질;

[0704] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 층;

[0705] 장용성 코팅 고분자, 적어도 1종의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅 층;

[0706] 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층을 포함하고;

[0707] 여기서 각 입자는 상기 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고,

[0708] 여기서 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 각 입자는 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0709] 이 경구용 제제들은, 각 코어 물질이 먼저 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 코팅되고, 및 이어서 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것, 또는

[0710] 각 코어 물질이 먼저 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 이어서 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것이 바람직하하다.

[0711] 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것이고, 상기 경구용 제제는

[0712] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0713] 각 입자는

[0714] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수

화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)을 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 층;

[0715] 여기서

[0716] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈) 이고;

[0717] 상기 착색제는 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III), 황색산화철, 락토스 일수화물, 카르나우바 왁스 및 이들의 혼합물 중에서 선택되고;

[0718] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0719] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0720] 코어 물질, 상기 코어 물질은  타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로; 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0721] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0722] 여기서 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층은 추가적으로 적어도 1종의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하고, 및 각 입자는 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0723] 일부 실시예에서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는

[0724] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0725] 각 입자는

[0726] 코어 물질, 상기 코어 물질은  타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질;

[0727] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과, 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 층;

[0728] 여기서

[0729] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈) 이고;

[0730] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0731] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0732] 장용성 코팅 고분자, 적어도 1종의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅 층;

[0733] 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층을 포함하고,

[0734] 여기서 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0735] 바람직하게는 이 경구용 제제들은, 각 코어 물질이 먼저 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 코팅되고, 및 이어서 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것, 또는

[0736] 각 코어 물질이 먼저 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 이어서 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것이 바람직하다.

[0737] 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0738] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0739] 각 입자는

[0740] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0741] 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들);

[0742] 여기서

[0743] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈) 이고;

[0744] 상기 착색제는 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III), 황색산화철, 락토스 일수화물, 카르나우바 왁스 및 이들의 혼합물 중에서 선택되고;

[0745] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0746] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0747] 코어 물질, 상기 코어 물질은  타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[0748] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[0749] 여기서 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 상기 코팅층은 추가적으로 적어도 1종의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하고,

[0750] 여기서,

[0751] 상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

[0752] 상기 가소제는 트리에틸 시트레이트이고; 및/또는

[0753] 상기 활강제는 탈크이고;

[0754] 및

[0755] 각 입자는 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것인 경구용 제제이고; 바람직하게는 상기 서방형 고분자는 하이프로멜로스 (HPMC), 에틸셀룰로스, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 예를들어 Eudragit® RL100, Eudragit® RS100 , Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된다.

[0756] 상기 서방형 고분자가 에틸셀룰로스인 경우, 선택적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 바람직하게는 Macrogol® 6000이 가소제로서 추가적으로 포함된다.

[0757] 일부 실시예에서, 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제는

[0758] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0759] 각 입자는

[0760] 코어 물질, 상기 코어 물질은  타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로, 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질;

[0761] 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과, 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 층;

[0762] 여기서

[0763] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (포비돈) 이고;

[0764] 상기 착색제는 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III), 황색산화철, 락토스 일수화물, 카르나우바 왁스 및 이들의 혼합물 중에서 선택되고

[0765] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨; 및/또는

[0766] 상기 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0767] 장용성 코팅 고분자, 적어도 1종의 완충제, 가소제, 및/또는 활강제를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅 층;

[0768] 여기서,

[0769] 상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

[0770] 상기 가소제는 트리에틸 시트레이트이고; 및/또는

[0771] 상기 활강제는 탈크이고;

[0772] 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층을 포함하고,

[0773] 여기서 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0774] 이 경구용 제제들은, 각 코어 물질이 먼저 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 코팅되고, 및 이어서 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것, 또는

[0775] 각 코어 물질이 먼저 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고, 및 이어서 서방형 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것이 바람직하다.

[0776] 바람직하기는 본 명세서에 기재된 바와 같은 경구용 제제로서,

[0777] 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들로 이루어지고,

[0778] 각 입자는

[0779] 5 중량% 내지 15 중량%의 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염,

[0780] 30 중량% 내지 55 중량%의 상기 코어 물질, 상기 코어물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로, 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 물질; 및

[0781] 15 중량% 내지 30 중량%의 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하는 것인

[0782] 경구용 제제이다.

[0783] 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 화합물 1의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[0784] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0785] 각 입자는

[0786] 5 중량% 내지 15 중량%의 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[0787] 15 중량% 내지 30 중량%의 상기 장용성 코팅 고분자;

[0788] 30 중량% 내지 55 중량%의 상기 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가

수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 물질을, 그리고 바람직하게는 미정질 셀룰로스를 포함하고,

[0789] 각 입자는 서방형 고분자를 포함하거나 이로 구성된 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것인 경구용 제제이다.

[0790] 본 명세서에 기재된 바와 같은 경구용 제제가 바람직하고, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 또는 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들로 이루어지고,

[0791] 각 입자는

[0792] 5 중량% 내지 15 중량%의 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

[0793] 30 중량% 내지 55 중량%의 상기 코어 물질; 및

[0794] 15 중량% 내지 30 중량%의 상기 장용성 코팅 고분자; 및

[0795] 0.1 중량% 내지 2.0 중량%의 상기 서방형 고분자를 포함하는 것인

[0796] 경구용 제제이다.

[0797] 본 명세서에 기재된 바와 같은 경구용 제제가 또한 바람직하고, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들로 이루어지고;

[0798] 여기서 상기 코어 물질이 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태이고;

[0799] 각 입자는

[0800] 5 중량% 내지 15 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0801] 30 중량% 내지 45 중량%의 미정질 셀룰로스 코어;

[0802] 15 중량% 내지 25 중량%의HPMCAS;

[0803] 10 중량% 내지 20 중량%의 락토스 일수화물;

[0804] 10 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

[0805] 1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0806] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄; 및

[0807] 선택적으로 0.1 중량% 내지 2.0 중량%의 도데실황산나트륨; 및/또는

[0808] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 HPMC포함하는 것인

[0809] 경구용 제제이다.

[0810] 본 명세서에 기재된 바와 같은 경구용 제제가 바람직하고, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들로 이루어지고;

[0811] 여기서 상기 코어 물질이 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태이고;

[0812] 각 입자는

[0813] 상기 코어 물질로서 30 중량% 내지 45 중량%의 미정질 셀룰로스 코어;

[0814] 5 중량% 내지 15 중량%의 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트,

[0815] 30 중량% 내지 45 중량%의 미정질 셀룰로스 코어,

[0816] 10 중량% 내지 20 중량%의 락토스 일수화물,

[0817] 선택적으로 0.1 중량% 내지 2.0 중량%의 도데실황산나트륨를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 층;

[0818] 15 중량% 내지 25 중량%의HPMCAS,

[0819] 10 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

[0820] 1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트; 및

[0821] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄을 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층;

[0822] 및/또는

[0823] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 HPMC를 서방형 고분자로 포함하거나 이로 이루어진 코팅층을 포함하고

[0824] 여기서 각 입자는 HPMCAS를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되고; 및 HPMC를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 추가적으로 코팅된 것인 경구용 제제이다.

[0825] 바람직하기는, 각 코어 물질이 먼저 HPMC를 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 코팅될 때, 그리고 이어서 HPMCAS를 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것이 바람직하다.

[0826] 본 명세서에 기재된 바와 같은 경구용 제제가 바람직하고, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들로 이루어지고;

[0827] 여기서 상기 코어 물질이 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태이고;

[0828] 각 입자는

[0829] 5 중량% 내지 15 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트,

[0830] 30 중량% 내지 45 중량%의 미정질 셀룰로스 코어,

[0831] 15 중량% 내지 30 중량%의 Eudragit® L100 및 0 중량% 내지 5 중량%의Eudragit® S100;

[0832] 10 중량% 내지 20 중량%의 락토스 일수화물;

[0833] 10 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

[0834] 0.5 중량% 내지 2.0 중량%의 포비돈 K25;

[0835] 1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트; 및/또는

[0836] 선택적으로 0.1 중량% 내지 2.0 중량%의 에틸셀룰로스 및 PEG를, 바람직하게는 PEG는 Macrogol® 6000를 포함하는 것인

[0837] 경구용 제제이다.

[0838] 바람직하기는, 각 코어 물질이 먼저 Eudragit® L100 및 Eudragit® S100을 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 코팅될 때, 그리고 이어서 에틸셀룰로스 및 PEG을 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것이 바람직하다.

[0839] 본 명세서에 기재된 바와 같은 경구용 제제가 더욱 바람직하고, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들로 이루어지고;

[0840] 여기서 상기 코어 물질이 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태이고;

[0841] 각 입자는

[0842] 상기 코어 물질로서 30 중량% 내지 45 중량%의 미정질 셀룰로스 코어;

[0843] 5 중량% 내지 15 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트,

[0844] 10 중량% 내지 20 중량%의 락토스 일수화물,

[0845] 0.5 중량% 내지 2.0 중량%의 포비돈K25를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 층;

[0846] 15 중량% 내지 30 중량%의 Eudragit® L100 및

[0847] 0 중량% 내지 5 중량%의 Eudragit® S100;

[0848] 10 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

[0849] 1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트암모늄을 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층; 및/또는

[0850] 선택적으로,

[0851] 0.1 중량% 내지 2.0 중량%의 에틸셀룰로스 및 PEG를, 바람직하게는 PEG은 Macrogol® 6000를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층을 포함하는 것인

[0852] 경구용 제제이다.

[0853] 바람직하기는, 각 코어 물질이 먼저 Eudragit® L100 및 Eudragit® S100을 포함하거나 이로 이루어진 상기 코팅층으로 코팅될 때, 그리고 이어서 에틸셀룰로스 및 PEG, 바람직하게는 PEG은 Macrogol® 6000을 포함하거나 이로 이루어진 상기 적어도 하나의 코팅층으로 추가적으로 코팅되는 것이 바람직하다.

[0854] 본 명세서에 기재된 바와 같은 경구용 제제가 더욱 바람직하고, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들로 이루어지고;

[0855] 여기서 상기 코어 물질이 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태이고;

[0856] 각 입자는

[0857] 7 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0858] 37 중량% 내지 41 중량%의 미정질 셀룰로스 코어(Cellets 500);

[0859] 15 중량% 내지 19 중량%의 HPMCAS;

[0860] 14 중량% 내지 18 중량%의 락토스 일수화물;

[0861] 11 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

[0862] 0.5 중량% 내지 2.0 중량%의 포비돈 K25;

[0863] 1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트; 및

[0864] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄으로 이루어지는 것인

[0865] 또는

[0866] 상기 입자는

[0867] 7 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0868] 37 중량% 내지 41 중량%의 미정질 셀룰로스 코어(Cellets 500);

[0869] 15 중량% 내지 19 중량%의 HPMCAS;

[0870] 12 중량% 내지 16 중량%의 락토스 일수화물;

[0871] 11 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

[0872] 0.5 중량% 내지 2.0 중량%의 포비돈 K25;

[0873] 1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0874] 0.5 중량% 내지 2.0 중량%의 도데실황산나트륨; 및

[0875] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄으로 이루어지는 것인

[0876] 또는

[0877] 상기 입자는

[0878] 7 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0879] 37 중량% 내지 41 중량%의 미정질 셀룰로스 코어 (Cellets 500)

[0880] 15 중량% 내지 19 중량%의 HPMCAS;

[0881] 13 중량% 내지 17 중량%의 락토스 일수화물;

[0882] 11 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

[0883] 0.5 중량% 내지 2.0 중량%의 포비돈 K25;

[0884] 1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0885] 0.1 중량% 내지 1.0 중량%의 탄산수소 암모늄; 및

[0886] 0.5 중량% 내지 2.0 중량%의 HPMC로 이루어지는 것인

[0887] 또는

[0888] 상기 입자는

[0889] 7 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0890] 33 중량% 내지 37 중량%의 미정질 셀룰로스 코어(Cellets 500);

[0891] 20 중량% 내지 24 중량%의 Eudragit® L100 및 3 중량% 내지 5 중량%의 Eudragit® S100;

[0892] 12 중량% 내지 16 중량%의 락토스 일수화물;

[0893] 12 중량% 내지 15 중량%의 탈크; 및

[0894] 1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트로 이루어지는 것인

[0895] 또는

[0896] 상기 입자는

[0897] 7 중량% 내지 12 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0898] 35 중량% 내지 39 중량%의 미정질 셀룰로스 코어(Cellets 200);

[0899] 23 중량% 내지 27 중량%의 Eudragit® L100;

[0900] 10 중량% 내지 14 중량%의 락토스 일수화물;

[0901] 12 중량% 내지 15 중량%의 탈크;

[0902] 1.0 중량% 내지 3.0 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0903] 0.01 중량% 내지 0.5 중량%의 에틸셀룰로스; 및

[0904] 0.01 중량% 내지 0.5 중량%의 Macrogol® 6000으로 이루어지는 것인

[0905] 경구용 제제이다.

[0906] 본 명세서에 기재된 바와 같은 경구용 제제가 더욱 바람직하고, 상기 경구용 제제는 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들로 이루어지고;

[0907] 여기서 상기 코어 물질이 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태이고;

[0908] 각 입자는

[0909] 9.80 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0910] 39.19 중량%의 미정질 셀룰로스 코어 (Cellets 500);

[0911] 17.57 중량%의 HPMCAS;

[0912] 15.58 중량%의 락토스 일수화물;

[0913] 13.11 중량%의 탈크;

[0914] 1.67 중량%의 포비돈 K25;

[0915] 2.76 중량%의 트리에틸 시트레이트; 및

[0916] 0.33 중량%의 탄산수소 암모늄으로 이루어지는 것인,

[0917] 또는

[0918] 상기 입자는

[0919] 9.80 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0920] 39.19 중량%의 미정질 셀룰로스 코어 (Cellets 500);

[0921] 17.57 중량%의 HPMCAS;

[0922] 14.40 중량%의 락토스 일수화물;

[0923] 13.11 중량%의 탈크;

[0924] 1.49 중량%의 포비돈 K25;

[0925] 2.76 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0926] 1.35 중량%의 도데실황산나트륨; 및

[0927] 0.33 중량%의 탄산수소 암모늄으로 이루어지는 것인,

[0928] 또는

[0929] 상기 입자는

[0930] 9.68 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0931] 38.70 중량%의 미정질 셀룰로스 코어 (Cellets 500);

[0932] 17.57 중량%의 HPMCAS;

[0933] 15.38 중량%의 락토스 일수화물;

[0934] 13.01 중량%의 탈크;

[0935] 1.64 중량%의 포비돈 K25;

[0936] 2.76 중량%의 트리에틸 시트레이트;

[0937] 0.33 중량%의 탄산수소 암모늄; 및

[0938] 0.92 중량%의 HPMC로 이루어지는 것인,

[0939] 또는

[0940] 상기 입자는

[0941] 8.89 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-

6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0942] 34.75 중량%의 미정질 셀룰로스 코어 (Cellets 500);

[0943] 21.44 중량%의 Eudragit® L100 및 3.78 중량%의 Eudragit® S100;

[0944] 13.81 중량%의 락토스 일수화물;

[0945] 13.55 중량%의 탈크; 및

[0946] 2.55 중량%의 트리에틸 시트레이트로 이루어지는 것인,

[0947] 또는

[0948] 상기 입자는

[0949] 7.93 중량%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트;

[0950] 37.58 중량%의 미정질 셀룰로스 코어 (Cellets 500);

[0951] 24.86 중량%의 Eudragit® L100;

[0952] 12.61 중량%의 락토스 일수화물;

[0953] 13.01 중량%의 탈크;

[0954] 0.12 중량%의 에틸셀룰로스; 및

[0955] 0.06 중량%의 Macrogol® 6000으로 이루어지는 것인,

[0956] 경구용 제제이다.

[0957] 일부 바람직한 실시예들에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 경구용 제제들 중 어느 하나에 있어서, 상기 장용성 코팅 고분자는 5.0 내지 7.5, 바람직하게는 5.0 내지 7.0, 보다 바람직하게는 5.5 내지 7.0, 가장 바람직하게는 5.5 내지 6.8의 범위의 pH-값에서 용해된다.

[0958] 일부 바람직한 실시예들에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 경구용 제제들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 입자의 크기는 0.5 mm 내지 5 mm의 범위에 있다. 상기 코팅 미니정제들은 바람직하게는 1 mm 내지 4 mm의 크기이다.

[0959] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 형태의 경구용 제제는 0.5 mm 내지 1.3 mm, 바람직하게는 0.6 mm 내지 1.2 mm, 더욱 바람직하게는 0.7 mm 내지 1.1 mm, 더욱 바람직하게는 0.8 mm 내지 1.0 mm의 범위의 각 입자 크기를 갖는다.

[0960] 일부 바람직한 실시예들에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 경구용 제제들 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 입자들은 캡슐, 사쉐 (sachet) 또는 스틱 팩(stick pack)에 함유되거나 , 또는 정제로서 형성된다. 따라서, 본 발명의 경구용 제제들은 캡슐, 사쉐 또는 스틱 팩, 또는 정제의 형태이다.

[0961] **적응증**

[0962] 놀랍게도 본 발명의 경구용 고형 제제는 위내성 (gastro-resistance)을 나타 내었고, 위와 십이지장을 통과하거나 경유하는 데 필요한 특정 지체 시간 후에 회장(ileum)내에서 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 방출하는 것으로 밝혀졌다.

[0963] 회장에서 국소적 가용성을 보장하기 위해 약물 방출은 공장(jejunum)에서 이미 시작되어야 한다. 기재된 방출 프로파일을 이용하는 위내성 경구용 고형 제제는 또한 종종 지연방출 (delayed release) 제형으로 분류된다. 지연 방출 제형은 목표 pH 값 또는 효소와 같은 약물 방출을 위한 특정 트리거를 필요로 한다. 시간 의존적 방출은 또한 지연을 용이하게 하는 옵션이다. 본 발명에 따른 바람직한 실시예는 일정 pH 값에 도달한 후 공장 및 회장에서 약물을 방출하는 경구용 고형 제형에 관한 것이다. 방출을 트리거하는 pH 값의 범위는 6.2 내지 6.8이어야 한다.

[0964] 지연 방출에 적합한 상기 경구용 고형 제제는 정제와 같은 단일 단위 비분해 제형 또는 다중 단위 펠렛 시스템(multiple unit pellets systems) 또는 MUPS라고도 알려진 과립/펠렛/비드의 다중 단위를 포함하는 분해 제형 중 하나를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 실시예는 바람직하게는 다중 입자 제형으로, 비분해 제형에 비해 낮은 투여량 덤핑 위험을 갖는 공복 및 섭식 위장에서의 예측 가능한 체류 시간, 상대적으로 높은 입자 표면에 걸친 약물의 균질한 분포를 통한 신뢰할만한 강력한 방출 패턴, 및 다양한 상이한 복용량 강도로 유닛을 유연하게 변형시킬 수 있는 잠재력과 같은 여러 이점을 제공한다.

[0965] 명세서에서 사용되는 과립/펠렛/비드라는 용어는 직경이 약 0.2 내지 약 1.8 mm, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 1.5 mm 범위의 비교적 작은 구형 입자들를 지칭하며, (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 적절한 부형제들를 포함한다.

[0966] 본 발명에 따른 일 실시예는 섬유협착성 크론병의 예방용 및/또는 치료용 전신 제제에 관한 것으로서, 상기 제제는 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 상기 전신 제제는 장용성 제제의 형태이다.

[0967] 장용성 제제는 맞춤형 약물 방출, 즉 근위부 및 원위부 회장에 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 전달하기 위한 경구용 고형 제제인 것이 바람직하다. 회장 표적화 (Ileal targeting)는 위장관의 상부(즉, 위와 십이지장)에서의 조기 방출을 피하고 소장의 미리 정의된 부분에서 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 국소 가용성과 국소 작용을 촉진하기 위한 경구용 제제의 특성을 말한다.

[0968] 일부 실시예에서, 본 발명은 장 섬유증 (intestinal fibrosis)의 예방용 및/또는 치료용의 본 발명의 상기 경구용 제제에 관한 것이다.

[0969] 바람직하게는, 장 섬유증의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위해, 경구용 제제는 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 공장 (jejunum)에서 방출을 시작하고, 회장( ileum) 에서 방출을 완료하도록 적응된다.

[0970] 바람직하게는, 상기 경구용 제제는 섬유 협착성 크론병 (fibrostenotic Crohn´s disease)의 예방 및 / 또는 치료에 유용하다.

[0971] **제조 방법**

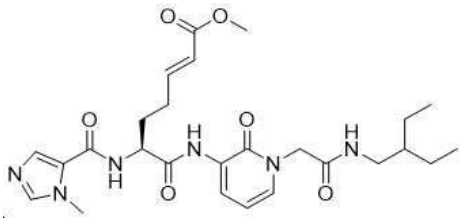
[0972] 다른 측면에서, 본 발명은 상술한 바와 같은 경구용 제제의 제조 방법에 관한 것으로서, 하기 단계를 포함하는 제조 방법:

[0973] 단계 A) 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 또는 코팅 미니정제의 형태로 복수의 입자들을 제조하는 단계,

[0974] 여기서 각 입자는

[0975] 화학식(I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트

[0976] [화학식(I)]

[0977]  (I)

[0978] 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

[0979] 코어 물질을 함유하고;

[0980] 단계 B) 장용성 코팅 고분자를 포함하는 적어도 하나의 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

[0981] 선택적으로, 상기 제조 방법은 추가적으로 단계 C)를 포함한다:

[0982] 단계 C) 서방형 고분자를 포함하는 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

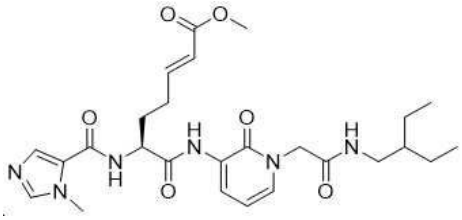
[0983] 일부 실시예에서, 단계 A) - 단계 B) - 단계 C)가 수행된다. 대안적으로, 단계 A) - 단계 C) - 단계 B)를 수행할 수도 있다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 상술한 바와 같은 경구용 제제의 제조 방법에 관한 것으로서, 하기 단계를 포함한다:

[0984] 단계 A) 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 또는 코팅 미니정제의 형태로 복수의 입자들을 제조하는 단계,

[0985] 여기서 각 입자는

[0986] 화학식(I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트

[0987] [화학식(I)]

[0988]  (I)

[0989] 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

[0990] 코어 물질을 함유하고;

[0991] 단계 B) 장용성 코팅 고분자를 포함하는 적어도 하나의 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계; 및

[0992] 단계 C) 서방형 고분자를 포함하는 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

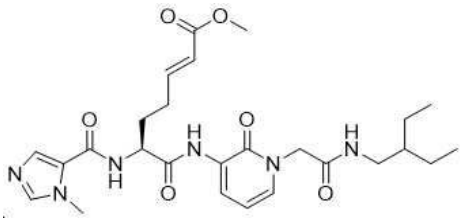
[0993] 대안적으로, 전술한 바와 같이 경구용 제제를 제조하는 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0994] 단계 A) 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 또는 코팅 미니정제의 형태로 복수의 입자들을 제조하는 단계,

[0995] 여기서 각 입자는

[0996] 화학식(I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트

[0997] [화학식(I)]

[0998]  (I)

[0999] 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

[1000] 코어 물질을 함유하고;

[1001] 단계 C) 서방형 고분자를 포함하는 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계;

[1002] 및

[1003] 단계 B) 장용성 코팅 고분자를 포함하는 적어도 하나의 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

[1004] 바람직하게는, 본 발명에 따른 상기 제조 방법에서,상기 입자가 코팅 미니정제의 형태인 경우, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), pH 조절제(들) 및/또는 충전제(들)을 포함하는 한다. 상기 pH 조절제는 선택적으로 사용된다.

[1005] 더욱 바람직하게는, 본 발명에 따른 상기 제조 방법에서, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), pH 조절제(들) 및/또는 충전제(들)을 포함하고,

[1006] 상기 결합제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 포비돈 K25, 또는 이들의 혼합물이고;

[1007] 상기 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이고;

[1008] 상기 활강제는 탈크이고; 및/또는

[1009] 상기 충전제는 만니톨, 락토스 일수화물, 또는 이들의 혼합물이다.

[1010] 더욱 더 바람직하게는, 본 발명에 따른 상기 제조 방법에서, 상기 코어 물질은 1종 이상의 결합제(들), 붕해제(들), 활강제(들), pH 조절제(들) 및/또는 충전제(들)을 포함하고,

[1011] 상기 결합제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 포비돈K25, 또는 이들의 혼합물이고;

[1012] 상기 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이고;

[1013] 상기 활강제는 탈크이고;

[1014] 상기pH 조절제는 아디프산이고; 및/또는

[1015] 상기 충전제는 만니톨, 락토스 일수화물, 또는 이들의 혼합물이다.

[1016] 다른 측면에서, 본 발명은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스, 바람직하게는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질을 포함하는 경구용 제제의 제조 방법에 관한 것이다.

[1017] 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명은 포유류의 소장에 약물의 선택적 전달을 위해 적응된 상기 경구용 제제의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 경구용 제제는

[1018] 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 형태의 복수의 입자들로 이루어지고, 각 입자는

[1019] 화학식(I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;

[1020] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질; 및

[1021] 장용성 코팅 고분자를 포함하고,

[1022] 여기서, 각 입자는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 코팅층으로 코팅되는 것인 제조 방법이다.

[1023] 바람직하게는 상기 코어 물질은 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태이다.

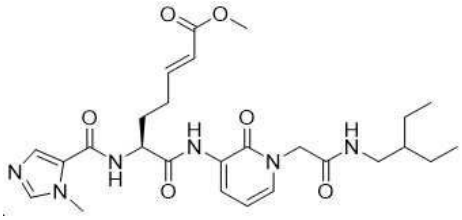
[1024] 따라서, 본 발명은 상기 경구용 제제를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 하기 단계를 포함한다:

[1025] 단계 A) 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 또는 코팅 미니정제의 형태로 복수의 입자들을 제조하는 단계,

[1026] 여기서 각 입자는

[1027] 화학식(I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트

[1028] [화학식(I)]

[1029]  (I)

[1030] 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

[1031] 코어 물질, 상기 코어 물질은  타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질을 함유하고; 및

[1032] 단계 B) 장용성 코팅 고분자를 포함하는 적어도 하나의 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

[1033] 선택적으로, 상기 제조 방법은 추가적으로 단계C)를 포함한다:

[1034] 단계 C) 서방형 고분자를 포함하는 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

[1035] 일부 실시예에서, 단계 A) - 단계 B) - 단계 C)가 수행된다. 대안적으로, 단계 A) - 단계 C) - 단계 B)를 수행할 수도 있다.

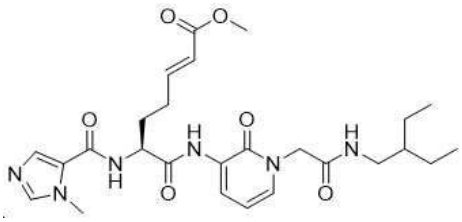
[1036] 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명은 상술한 바와 같은 경구용 제제의 제조 방법에 관한 것으로서, 하기 단계를 포함한다:

[1037] 단계 A) 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 또는 코팅 미니정제의 형태로 복수의 입자들을 제조하는 단계,

[1038] 여기서 각 입자는

[1039] 화학식(I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트

[1040] [화학식(I)]

[1041]  (I)

[1042] 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

[1043] 코어 물질, 상기 코어 물질은  타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질을 함유하고; 및

[1044] 단계 B) 장용성 코팅 고분자를 포함하는 적어도 하나의 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계; 및

[1045] 단계 C) 서방형 고분자를 포함하는 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

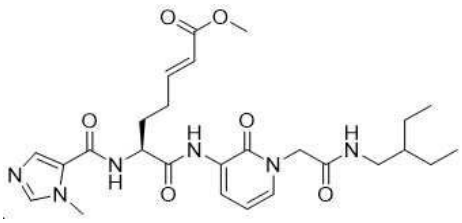
[1046] 대안적으로, 전술한 바와 같이 경구용 제제를 제조하는 방법은 하기 단계를 포함한다:

[1047] 단계 A) 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐 또는 코팅 미니정제의 형태로 복수의 입자들을 제조하는 단계,

[1048] 여기서 각 입자는

[1049] 화학식(I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트

[1050] [화학식(I)]

[1051]  (I)

[1052] 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

[1053] 코어 물질, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태의 코어 물질을 함유하고; 및

[1054] 단계 C) 서방형 고분자를 포함하는 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계; 및

[1055] 단계 B) 장용성 코팅 고분자를 포함하는 적어도 하나의 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

[1056] 바람직하게는, 상기 코어 물질은 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태이고,

[1057] 이는 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 또는 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 함께 적어도 1종의 결합제(들), 착색제(들), 활강제(들), 계면활성제(들) 및/또는 충전제(들)로 코팅된다.

[1058] 하이프로멜로스(HPMC)는 먼저 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나 이로 이루어진 코팅층 아래에 코팅될 수 있다. 에틸셀룰로스, Eudragit® RL100, Eudragit® RS100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5는 상기 장용성 코팅 고분자를 포함하거나이로 이루어진 코팅층 위에 후속적으로 코팅될 수 있다.

[1059] 서방형 고분자가 에틸셀룰로스인 경우, 선택적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 가소제로서 추가적 포함되며, Macrogol® 6000이 바람직하다.

[1060] 따라서, 상기 단계 A)는 하기 단계 A-1) 및 A-2)로 대체될 수 있으며, 본 발명의 상기 경구용 제제는 하기와 같이 제조될 수 있다:

[1061] 단계 A-1) 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 복수의 코어 펠렛 형태의 코어 물질을 제공하는 단계;

[1062] 단계 A-2) 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐의 형태로 복수의 입자들을 수득하기 위해, (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 함께 적어도 1종의 결합제, 착색제, 활강제, 계면활성제 및/또는 충전제를 포함하는 용액으로 코팅하는 단계;

[1063] 단계 B) 장용성 코팅 고분자를 포함하는 적어도 하나의 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계; 및 선택적으로

[1064] 단계 C) 서방형 고분자를 포함하는 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

[1065] 대안적으로, 본 발명의 상기 경구용 제제는 하기 단계를 통해 제조될 수 있다:

[1066] 단계 A-1) 타르타르산, 락토스, 설탕, 옥수수 전분, 전분 가수분해물, 실리카 또는 미정질 셀룰로스로 이루어진 복수의 코어 펠렛 형태의 코어 물질을 제공하는 단계;

[1067] 단계 A-2) 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐의 형태로 복수의 입자들을 수득하기 위해, (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 함께 적어도 1종의 결합제, 착색제, 활강제, 계면활성제 및/또는 충전제를 포함하는 용액으로 코팅하는 단계;

[1068] 단계 C) 서방형 고분자를 포함하는 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계; 및

[1069] 단계 B) 장용성 코팅 고분자를 포함하는 적어도 하나의 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

[1070] 바람직하게는, 단계 A-1)에서 코어 물질은 미정질 셀룰로스로 이루어진 코어 펠렛 형태이며, 더욱 바람직하게는 미정질 셀룰로스 코어 펠렛의 입자 크기는 100 내지 355 μm (Cellet 100, Cellet 200) 범위인 것이 바람직하다.

[1071] 따라서, 상기 단계 A)는 하기 단계 A-1) 및 A-2)로 대체될 수 있으며, 본 발명의 상기 경구용 제제는 하기와 같이 제조될 수 있다:

[1072] 단계 A-1) 미정질 셀룰로스로, 보다 바람직하게는Cellet 100, Cellet 200, Cellet 350, 또는 Cellet 500로 이루어진 복수의 코어 펠렛 형태의 코어 물질을 제공하는 단계;

[1073] 단계 A-2) 코팅 과립, 코팅 펠렛, 코팅 비드, 코팅 미니캡슐의 형태로 복수의 입자들을 수득하기 위해, 화학식 (I)의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 함께 적어도 1종의 결합제, 착색제, 활강제, 계면활성제 및/또는 충전제를 포함하는 용액으로 코팅하는 단계;

[1074] 단계 B) 장용성 코팅 고분자를 포함하는 적어도 하나의 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계; 및 선택적으로

[1075] 단계 C) 서방형 고분자를 포함하는 코팅 용액으로 각 입자를 코팅하는 단계.

[1076] 일부 실시예에서, 상기 기술한 제조 방법에 있어서,

[1077] 상기 결합제는 포비돈 K25이고;

[1078] 상기 착색제는 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III), 황색산화철, 락토스 일수화물, 카르나우바 왁스 및 이들의 혼합물 중에서 선택되고;

[1079] 상기 계면활성제는 도데실황산나트륨이고;

[1080] 상기 활강제는 탈크이고; 및/또는

[1081] 상기 충전제는 락토스 일수화물이다.

[1082] 일부 실시예에서, 상기 기술한 제조 방법의 단계 B)에서, 상기 하나 이상의 코팅 용액은 적어도 1종의 완충제, 가소제 및/또는 활강제를 추가적으로 포함한다.

[1083] 바람직하게는, 상기 완충제는 탄산수소 암모늄이고;

[1084] 상기 가소제는 트리에틸 시트레이트; 및/또는

[1085] 상기 활강제는 탈크, 이산화규소, 및 이들의 혼합물이다.

[1086] 일부 바람직한 실시예에서, 상기 기술한 제조 방법의 단계 B)에서,

[1087] 상기 장용성 코팅 고분자는 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 아크릴산 - 메틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 하이프로멜로스 아세테이트

숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 셀락 및 상기 장용성 코팅 고분자의 2종 이상의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[1088] 상기 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트는 하기 하이프로멜로스 아세테이트 숙신네이트들인 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되고, 바람직하게는HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP, 더욱 바람직하게는HPMCAS-HF; 및/또는

[1089] 상기 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체는 Eudragit® L100, Eudragit® S100 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[1090] 일부 실시예에서, 상기 기술한 제조 방법의 단계 B)에서,

[1091] 상기 하나 이상의 코팅 용액(들)을 제조하기 위해 물 또는 물과 아이소프로필 알코올 혼합물을 사용한다.

[1092] 일부 실시예에서, 상기 기술한 제조 방법의 단계 C)에서, 상기 서방형 고분자는 하이프로멜로스 (HPMC), 에틸셀룰로스, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체들 예를들어Eudragit® RL100 및 Eudragit® RS100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5 및 이들의 혼합물 중에서 선택되고, 바람직하게는 하이프로멜로스 (HPMC)이다.

[1093] 상기 서방형 고분자가 에틸셀룰로스인 경우, 선택적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 가소제로, 바람직하게는 Macrogol® 6000이 추가적으로 포함될 수 있다.

[1094] C) 단계가 B) 단계 이후에 수행되는 경우, 상기 코팅 용액은 에틸셀룰로스, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체들 예를들어 Eudragit® RL100 및Eudragit® RS100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5 및 이들의 혼합물 중에서, 바람직하게는 에틸셀룰로스 및 이들의 혼합물 중에서 선택되는 상기 서방형 고분자를 포함한다. 상기 서방형 고분자가 에틸셀룰로스인 경우, 선택적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 가소제로, 바람직하게는 Macrogol® 6000이 추가적으로 포함될 수 있다.

[1095] C) 단계가 B) 단계 이전에 수행되는 경우, 상기 코팅 용액은 상기 서방형 고분자로 하이프로멜로스 (HPMC)를 포함한다.

[1096] 본 발명에 따른 실시예는 유동층 시스템 (fluidized bed system)에서 연속적인 2단계 코팅 공정에 의해 수득되는 지연방출 (delayed release) 과립/펠렛/비드를 지칭한다. 불활성 스타터인 과립/펠렛/비드는 코팅기의 유동층에서 동원되어 코팅 용액 또는 공급 용액과 함께 분사된다. 불활성 스타터인 과립/펠렛/비드는 코팅 및 레이어링을 위한 중성 균일한 구체이다. 이들은 크기는 다르지만 재현 가능한 크기로 제공된다. 불활성 스타터인 과립/펠렛/비드에는 타르타르산 코어 펠렛, 락토스 코어 펠렛, 설탕 코어 펠렛, 실리카 코어 펠렛 및 미정질 셀룰로스 코어 펠렛이 포함한다. 코어 펠렛은 미정질 셀룰로스 펠렛이 바람직하다.

[1097] 미정질 셀룰로스 코어 펠렛의 크기는 100 내지 200㎛ (Cellets 100), 200 내지 355㎛ (Cellets 200), 350 내지 500㎛ (Cellets 350), 500 내지 710㎛ (Cellets 500), 700 내지 1000㎛ (Cellets 700), 1000 내지 14000㎛ (Cellets 1000) 범위일 수 있다. 바람직하게는, 미정질 셀룰로스 코어 펠렛의 입자 크기는 500 μm 내지 710 μm (Cellets 500)이다. 더욱 바람직하게는 200 μm 내지 710 μm (Cellets 200, 350, 500), 더욱 더 바람직하게는 350 μm 내지 710 μm (Cellets 350, 500), 그리고 가장 바람직하게는 500 μm 내지 710 μm (Cellet 500) 범위이다.

## *도면의 간단한 설명*

[1098] **도 1**은 지연방출 과립에서 화합물 1 (50mg)의 *in vitro* 용해 프로파일을 도시하는 도면: 약물층 과립과 HPCMAS 35%는 HPCMAS-HF를 의미하며, 약물층 과립과 Eudragit® L/S 35%는 Eudragit® L100/S100을 의미한다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[1099] **실시예**

[1100] **제조 공정**

[1101] 1. 제조 방법 1

[1102] 1.1. 과립/펠렛/비드의 제조:

[1103] 유동층의 중성 코어 펠렛 위에 하나 이상의 코팅을 층층이 쌓을 수 있다. 이 과정에서 각 코팅은 펠렛 표면에 부착되는 얇은 필름 또는 층을 형성한다. 각 층은 과립/펠렛/비드에 레이어링, 밀봉, 보호, 방출 제어, 미각 마스킹 또는 연하 용이성 개선과 같은 특정 기능을 제공할 수 있다. 바람직한 실시예에서, 불활성 코어 펠렛은 약물 층상 펠렛을 수득하기 위해, (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 결합제, 충전제 및 활택제/활강제로 층을 형성한다.

[1104] 불활성 코어 펠렛은 용질 25% w/w, 용매 75% w/w의 바람직한 비율을 가진 용질과 용매로 이루어진 코팅 용액 또는 공급 용액과 함께 분사된다.

[1105] 상기 용질은 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 결합제로 사용되는 포비돈 K25, 충전제로 사용되는 락토스 일수화물, 활택제/활강제로 사용되는 탈크의 4원 혼합물을 대략 28%의 (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 5%의 포비돈 K25, 45%의 락토스 일수화물 및 23%의 탈크의 바람직한 비율로 포함한다.

[1106] 분무 용액 또는 공급 용액의 용매는 아이소프로필 알코올과 정제수의 이원 혼합물로서 20% w/w(아이소프로필 알코올) 대 80% w/w(정제수)의 비율로 사용된다. 코팅 단계 후 펠렛의 질량은 약 90% 증가(중량 증가)하고 과립/펠렛/비드의 약물 (화합물 1) 농도는 약 132 mg/g (즉, 13.2%)이다. 약물층을 이룬 과립/펠렛/비드의 정량적 요약은 아래와 같다:

| 용매: | | 용질: | |
|---|---|---|---|
| 아이소프로필 알코올 | 20.4% | 화합물 **1** | 28.1% |
| 정제수 | 79.6% | 포비돈 K25 | 4.8% |
| | | 탈크 | 22.5% |
| | | 락토스 일수화물 | 44.7% |
| ↘ | | ↙ | |
| 코팅 용액: | | | |
| 화합물 **1** | 7.0% | | |
| 포비돈 K25 | 1.2% | | |
| 탈크 | 5.6% | | |
| 락토스 일수화물 | 11.1% | | |
| 아이소프로필 알코올 | 58.8% | | |
| 정제수 | 15.3% | | |
| ↓ | | | |
| 화합물 **1** 과립/펠렛/비드: | | | |
| Cellets 500 | 52.9% | | |
| 화합물 **1** | 13.2% | | |
| 포비돈 K25 | 2.2% | | |
| 탈크 | 10.6% | | |
| 락토스 일수화물 | 21.0% | | |
| ↓ | | | |
| 화합물 **1** 농도: | 13.2% 또는 132.2 mg/g | | |
| 중량 증가: | 90% | | |

[1107]

[1108] 상기 약물층(drug-layered) 과립/펠렛/비드는 화학적 또는 물리적 스트레스로부터 입자 표면을 보호하기 위해 밀봉층으로 추가 코팅하거나, 미각 마스킹 또는 펠렛의 연하 용이성을 개선하는 층으로 코팅할 수 있다. 일반적으로 셀룰로스 유도체, 히드록시프로필메틸셀룰로스(HMPC)와 같은 셀룰로스 에테르, 합성 고분자, 셀락, 옥수수 단백질 제인 또는 기타 다당류 및 암모니오 메타크릴레이트 공중합체와 같은 부형제가 사용된다. 코팅은 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III) 또는 황색산화철, 락토스 일수화물, 또는 카르나우바 왁스와 같은 착색제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 층상 과립/펠렛/비드는 필요한 양의 펠렛을 경질 캡슐에 캡슐화하거나 필요한 양의 펠렛을 사쉐 (sachet) 또는 스틱 팩(stick pack)에 충전하여 다양한 복용량 강도로 제공할 수 있다. 이

러한 제품들은 속방형, 일반형 또는 즉시 방출형 제형들이다.

[1109] 바람직하게는, 상기 약물층 과립/펠렛/비드는 필요한 지연 방출 프로파일을 얻기 위해서 적어도 1종의 방출조절 고분자로 추가로 코팅되고, 방출조절 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 하이프로멜로스 프탈레이트, 메타크릴산 - 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 - 에틸아크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴레이트 - 메틸메타크릴레이트 -메타크릴산 공중합체, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 셀락 및 상기 장용성 코팅 고분자의 2종 이상의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다. 상기 코팅은 추가적으로 완충제, 가소제, 활강제/활택제 및 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III) 또는 황색산화철, 락토스 일수화물, 또는 카르나우바 왁스와 같은 착색제를 포함할 수 있다.

[1110] 특히 다음과 같은 다양한 등급으로 제공되는 HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG 및 이들의 혼합물, 바람직하게는HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP, 더욱 바람직하게는HPMCAS-HF와 같은 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)와 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체의 단독 또는 다양한 이 코팅들은 추가적으로 완충제, 가소제, 활강제/활택제 및 이산화티타늄, 산화철(III), 산화철(II,III) 또는 황색산화철, 락토스 일수화물, 또는 카르나우바 왁스와 같은 착색제를 포함할 수 있다.

[1111] 1.2.장용성 고분자 코팅 과립/펠렛/비드의 제조:

[1112] 1.2.1 HPMCAS 코팅 과립/펠렛/비드의 제조

[1113] 약물층 펠렛은 10% w/w 용질 및 90% w/w용매의 바람직한 비율을 가진 용질과 용매로 이루어진 코팅 용액 또는 공급 용액으로 코팅된다. 상기 용질은 장용성 고분자로 사용되는 HPMCAS, 완충제로 사용되는 탄산수소암모늄 ($NH_4HCO_3$), 가소제로 사용되는 트리에틸 시트레이트 및 활강제/활택제로 사용되는 탈크의 4종 혼합물을 포함하고, HPMCAS는 약 68%, 탄산수소암모늄 2%, 트리에틸 시트레이트11%, 탈크 20%의 바람직한 비율로 구성된다. 스프레이 용액 또는 공급 용액의 용매는 정제수이다. 코팅 단계 후 펠렛의 질량은 25% 내지 40% (바람직하게는 35%) 증가하고 과립/펠렛/비드의 약물(Comp. 1) 농도는 약 98 mg/g (즉, 9.8%)이다. 본 실시예에서 수득된 입자의 평균 직경은 약 0.9 mm이다. 장용성층 약물 과립/펠렛/비드에 대한 정량적 요약은 하기에 제시되어 있다:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 용매: | | 용질: | |
| 정제수 | 100.0% | HPMCAS-HF | 67.8% |
| | | $NH_4HCO_3$ | 1.3% |
| | | 트리에틸 시트레이트 | 10.6% |
| | | 탈크 | 20.3% |
| ↘ | | ↙ | |
| 코팅 용액: | | | |
| HPMCAS-HF | | 6.9% | |
| 탄산수소암모늄 | | 0.1% | |
| 트리에틸 시트레이트 | | 1.1% | |
| 탈크 | | 2.1% | |
| 물 | | 89.9% | |
| ↓ | | | |
| 장용성 또는 지연방출 코팅 화합물 **1** 과립/펠렛/비드: | | | |
| 화합물 **1** 과립/펠렛/비드 | | 74.1% | |
| HPMCAS-HF | | 17.6% | |
| $NH_4HCO_3$ | | 0.3% | |
| 트리에틸 시트레이트 | | 2.8% | |
| 탈크 | | 5.3% | |
| ↓ | | | |
| 화합물 **1** 농도: | | 9.8% or 97.9 mg/g | |
| 중량 증가: | | 35% | |

[1114]

[1115] 놀랍게도, HPMCAS로 코팅된 화화물1 층상 펠렛의 방출 프로파일은 코팅의 잠재적인 중량 증가 변화뿐만 아니라 장에 존재할 수 있는 잠재적인 pH 변화에 대해서도 매우 견고한 것으로 나타났다. 6.0 내지 6.8의 pH 범위 내에

서, 본 실시예는 매우 재현 가능한 동역학으로 약물을 일관되게 방출하였다. 5 내지 10분의 지체 시간 또는 지연 후 과립/펠렛/비드에서 약물이 빠르게 방출되고, 10분 후에 정체기에 도달한다. 따라서 회장에 들어갈 때 화합물 1의 100%가 국소 작용을 할 수 있어야 한다.

[1116] 1.2.2 Eudragit® L100/S100코팅 과립/펠렛/비드의 제조

[1117] 약물층 펠렛은 15% w/w 용질, 용매는 85% w/w 용매의 바람직한 비율을 가진 용질과 용매로 이루어진 코팅 용액 또는 공급 용액으로 코팅되었다. 용질은 장용성 고분자로 사용되는Eudragit® L100 및Eudragit® S100, 가소제로 사용되는 트리에틸 시트레이트 및 활강제/활택제로 사용되는 활석의 4종 혼합물로 구성되며, 바람직하게는 Eudragit® L100의 경우 약 63%, Eudragit® S100의 경우 11%, 트리에틸 시트레이트 7% 및 활석 19%의 비율로 구성된다.

[1118] 스프레이 용액 용액 또는 공급 용액의 용매는 아이소프로필 알코올과 정제수의 이원 혼합물로 92% w/w(아이소프로필 알코올) 대 8% w/w(정제수)의 비율로 사용한다. 코팅 단계 후 펠렛의 질량은 45% 증가(중량 증가)하고 과립/펠렛/비드의 약물 농도는 약 91 mg/g (즉, 9.1%) 이다. 본 실시예에서 수득한 입자의 평균 직경은 약 0.9이다. 장용성층 약물 과립/펠렛/비드의 정량적 요약은 하기에 제시되어 있다:

[1119]

| 용액: | | 용매: | |
|---|---|---|---|
| 아이소프로필 알코올 | 92.2% | Eudragit® L100 | 62.5% |
| 정제수 | 7.8% | Eudragit® S100 | 11.0% |
| | | 트리에틸 시트레이트 | 7.3% |
| | | 탈크 | 19.2% |
| ↘ | | ↙ | |

| 코팅 용액: | |
|---|---|
| Eudragit® L100 | 9.5% |
| Eudragit® S100 | 1.7% |
| 트리에틸 시트레이트 | 1.1% |
| 탈크 | 2.9% |
| 아이소프로필 알코올 | 78.2% |
| 물 | 6.6% |
| ↓ | |
| 장용성 또는지연방출 코팅 화합물 1 과립/펠렛/비드: | |
| 화합물 **1** 과립/펠렛/비드 | 69.0% |
| Eudragit® L100 | 19.4% |
| Eudragit® S100 | 3.4% |
| 트리에틸 시트레이트 | 2.3% |
| 탈크 | 6.0% |
| ↓ | |
| 화합물 **1** 농도: | 9.1% or 91.2 mg/g |
| 중량 증가: | 45% |

[1120] Eudragit® L100과Eudragit® S100을 사용하면 입자가 위장관 하부까지 화합물 1을 전달할 수 있다. 중량 증가에 따라 지체 시간 또는 지연 시간을 15분 내지 30분으로 늘릴 수 있다. 이를 통해 과립/펠렛/비드가 공장에서 약물 방출을 시작하여 회장까지 방출을 완료할 수 있다. 필요한 지체 시간을 조정하기 위해 선호하는 중량 증가 범위는 35%에서 55%이다.

[1121] 이러한 장용층 약물 과립/펠렛/비드는 필요한 양의 펠렛을 경질 캡슐에 캡슐화하거나 필요한 양의 펠렛을 시쉐 또는 스틱 팩에 충전하여 다양한 복용량 강도로 제공할 수 있다. 이러한 제품들은 지연방출 제형이다.

[1122] 2. 제조 방법 2

[1123] 2.1미니정제의 제조

[1124] 화합물 1은 코팅된 미니정제로 제형화된다. 코팅 옵션은 구형 다입자에 대해 설명한 것과 동일하지만, 미니정제

의 제조는 혼합, 과립화 및 압축과 같은 다른 작업을 적용한다.

[1125] 바람직한 실시예에서, (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 결합제로 사용되는 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 붕해제로 사용되는 크로스카멜로스 나트륨 및 충전제로 사용되는 만니톨을 체질하고 적절한 과립기에서 미리 혼합하였다. 분말 혼합물은 에탄올 96%에 히드록시프로필셀룰로스 용액을 천천히 첨가하여 습식 과립화되었다. 그런 다음 습식 과립을 원하는 과립 구조에 도달할 때까지 혼합하였다. 그 후 습식 과립을 습식 체질한 후, 필요한 건조 손실에 도달할 때까지 70° C ± 5° C에서 건조하였다. 건조된 과립을 체질하고, 체질된 아디프산 및 이산화규소와 혼합하였다. 활석을 첨가한 후, 최종 혼합물은 멀티팁 미니정제 펀치를 사용하여 미니정제로 압축되었다. 결과 정제의 무게는 약 13 mg이다. 실시예의 정성적 및 정량적 구성성분은 하기에 제시되어 있다

| 분말 혼합물: | | | 과립액: | |
|---|---|---|---|---|
| 화합물 **1** | 11.2% | | 히드록시프로필셀룰로스 | 14.6% |
| 저치환도 히드록시프로필셀룰로스 | 28.6% | | 에탄올 96% | 85.4% |
| 크로스카멜로스 나트륨 | 29.8% | | | |
| 만니톨 | 29.8% | | | |
| ↘ | | | ↙ | |
| 과립: | | | | |
| 화합물 **1** | | 11.2% | | |
| 저치환도 히드록시프로필셀룰로스 | | 27.0% | | |
| 크로스카멜로스 나트륨 | | 28.1% | | |
| 만니톨 | | 28.1% | | |
| 히드록시프로필셀룰로스 | | 5.6% | | |
| ↓ | | | | |
| 최종 혼합물 | | | | |
| 과립 | | 85.6% | | |
| 아디프산 | | 8.7% | | |
| 탈크 | | 4.8% | | |
| 이산화규소 | | 1.0% | | |
| ↓ | | | | |
| 미니정제 | | | | |
| 미니정제 질량: | | 12.9 mg | | |
| 질량이 12.87 mg 인 미니정제 1 개에는 1.25 mg 화합물 **1** 이 함유되어있고, 즉 10 mg 의 화합물 **1** 을 복용하려면 미니정제 8 개가 필요하다. | | | | |

[1126]

[1127] 2.2 장용성 고분자 코팅 미니정제의 제조

[1128] 과립/펠렛/비드에 대해 기술한 것과 같이, 미니정제는 원하는 지연방출 특성을 달성하기 위해 HPMCAS-HF 또는 Eudragit® L100및 Eudragit® S100의 혼합물로 코팅할 수도 있다. 필름 코팅된 미니정제의 정성적 및 정량적 구성성분은 하기에 제시되어 있다.

[1129] a) HPMCAS

| 용매: | | 용질: | |
|---|---|---|---|
| 정제수 | 100.0% | HPMCAS-HF | 67.6% |
| | | 탄산수소암모늄 | 1.5% |
| | | 트리에틸 시트레이트 | 10.6% |
| | | 탈크 | 20.3% |
| ↘ | | ↙ | |
| 코팅 용액: | | | |
| HPMCAS-HF | 6.9% | | |
| 탄산수소암모늄 | 0.2% | | |
| 트리에틸 시트레이트 | 1.1% | | |
| 탈크 | 2.1% | | |
| 물 | 89.8% | | |
| ↓ | | | |
| 장용성 또는 지연방출 코팅 화합물 **1** 미니정제: | | | |
| 화합물 **1** 미니정제 | 66.4% | | |
| HPMCAS-HF | 22.7% | | |
| 탄산수소암모늄 | 0.5% | | |
| 트리에틸 시트레이트 | 3.6% | | |
| 탈크 | 6.8% | | |
| ↓ | | | |
| 화합물 **1** 농도: | 6.4% or 63.8 mg/g | | |
| 중량 증가: | 50% | | |

[1130]

[1131] b) Eudragit® L100 및 Eudragit® S100

| 용매: | | 용질: | |
|---|---|---|---|
| 아이소프로필 알코올 | 92.2% | Eudragit® L100 | 62.5% |
| 정제수 | 7.8% | Eudragit® S100 | 11.1% |
| | | 트리에틸 시트레이트 | 7.2% |
| | | 탈크 | 19.2% |
| ↘ | | ↙ | |
| 코팅 용액: | | | |
| Eudragit® L100 | 9.5% | | |
| Eudragit® S100 | 1.7% | | |
| 트리에틸 시트레이트 | 1.1% | | |
| 탈크 | 2.9% | | |
| 아이소프로필 알코올 | 78.2% | | |
| 물 | 6.6% | | |
| ↓ | | | |
| 장용성 또는지연방출 코팅 화합물 **1** 미니정제: | | | |
| 화합물 **1** 미니정제 | 66.4% | | |
| Eudragit® L100 | 21.0% | | |
| Eudragit® S100 | 3.7% | | |
| 트리에틸 시트레이트 | 2.4% | | |
| 탈크 | 6.5% | | |
| ↓ | | | |
| 화합물 **1** 농도: | 6.4% or 63.8 mg/g | | |
| 중량 증가: | 50% | | |

[1132]

[1133] 미니정제를 또한 핫멜트 압출 (hot melt extrusion)을 통해 수득 할수 있다. 바람직한 실시예에서, (S,E)-메틸-7-(1-(2-(2-에틸부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일아미노)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복사아미도)-7-옥소헵트-2-에노에이트, 이의 거울상이성질체, 용매화물, 수화물 또는 이의 약제학적으로

허용 가능한 염은 코포비돈(copovidon, 1-비닐-2-피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체, 질량비 6:4 비율)과 혼합하여 핫멜트 압출기에서 용융한다. 용융물은 실온으로 냉각되고 해머 밀로 밀링된다. 밀링된 압출물은 크로스카멜로스 나트륨, 이산화규소, 마지막으로 마그네슘 스테아레이트와 혼합된다. 최종 혼합물은 멀티팁 태블릿 펀치를 사용하여 미니정제로 압축된다.

[1134] 하기 실시예들은 상기에서 기술한 제조 방법 중 하나를 사용하여 제조되었다

[1135] 실시예 1 - 코어 물질로 펠렛을, 장용성 고분자로 HPMCAS를 기반으로 스틱 팩에 제공되는 화합물 1 (50 mg) 지연방출 과립들의 정성적 및 정량적 구성

| 용매: | | 용질: | |
|---|---|---|---|
| 아이소프로필 알코올 | 92.2% | Eudragit® L100 | 62.5% |
| 정제수 | 7.8% | Eudragit® S100 | 11.1% |
| | | 트리에틸 시트레이트 | 7.2% |
| | | 탈크 | 19.2% |
| ↘ | | ↙ | |
| 코팅 용액: | | | |
| Eudragit® L100 | 9.5% | | |
| Eudragit® S100 | 1.7% | | |
| 트리에틸 시트레이트 | 1.1% | | |
| 탈크 | 2.9% | | |
| 아이소프로필 알코올 | 78.2% | | |
| 물 | 6.6% | | |
| ↓ | | | |
| 장용성 또는지연방출 코팅 화합물 **1** 미니정제: | | | |
| 화합물 **1** 미니정제 | 66.4% | | |
| Eudragit® L100 | 21.0% | | |
| Eudragit® S100 | 3.7% | | |
| 트리에틸 시트레이트 | 2.4% | | |
| 탈크 | 6.5% | | |
| ↓ | | | |
| 화합물 **1** 농도: | 6.4% or 63.8 mg/g | | |
| 중량 증가: | 50% | | |

[1136]

[1137] 실시예 2 - 코어 물질로 펠렛, 장용성 고분자로 HPMCAS, 계면활성제로 도데실황산나트륨를 기반으로 스틱 팩에 제공되는 화합물 1 (50 mg) 지연방출 과립들의 정성적 및 정량적 구성

| 510.28 mg 지연방출 과립들이 들어있는 스틱 팩 1 개는 하기 성분을 함유한다: | | | |
|---|---|---|---|
| Cellets 500 | 200.00 mg | 39.19 % | |
| 화합물 **1** | 50.00 mg | 9.80 % | |
| 포비돈 K25 | 7.60 mg | 1.49 % | |
| 락토스 일수화물 | 73.50 mg | 14.40 % | |
| 도데실황산나트륨 | 6.90 mg | 1.35 % | |
| HPMCAS-HF | 89.64 mg | 17.57 % | 장용성 코팅 |
| 탄산수소암모늄 | 1.67 mg | 0.33 % | |
| 트리에틸 시트레이트 | 14.08 mg | 2.76 % | |
| 탈크 | 66.89 mg | 13.11 % | |
| | 510.28 mg | 100.00 % | |

[1138]

[1139] 실시예 3 - 코어 물질로 펠렛, 서방형 고분자로 하이프로멜로스 (HPMC), 장용성 고분자로 HPMCAS를 기반으로 스틱 팩에 제공되는 화합물 1 (50 mg) 지연방출 과립들의 정성적 및 정량적 구성

| 516.74 mg 지연방출 과립들이 들어있는 스틱 팩 1 개는 하기 성분을 함유한다: | | | |
|---|---|---|---|
| Cellets 500 | 200.00 mg | 38.70 % | |
| 화합물 **1** | 50.00 mg | 9.68 % | |
| 포비돈 K25 | 8.50 mg | 1.64 % | |
| 락토스 일수화물 | 79.50 mg | 15.38 % | |
| HPMC | 4.76 mg | 0.92 % | 서방형 코팅 |
| HPMCAS-HF | 90.78 mg | 17.57 % | 장용성 코팅 |
| 탄산수소암모늄 | 1.69 mg | 0.33 % | |
| 트리에틸 시트레이트 | 14.27 mg | 2.76 % | |
| 탈크 | 67.24 mg | 13.01 % | |
| | 516.74 mg | 100.00 % | |

[1140]

[1141] 실시예 4 - 코어 물질로 펠렛을, 장용성 고분자로 메타크릴산-메틸아크릴레이트 공중합체를 기반으로 스틱 팩에 제공되는 화합물 **1** (50 mg) 지연방출 과립들의 정성적 및 정량적 구성

| 575.53 mg 지연방출 과립들이 들어있는 스틱 팩 1 개는 하기 성분을 함유한다: | | | |
|---|---|---|---|
| Cellets 500 | 200.00 mg | 34.75 % | |
| 화합물 **1** | 50.00 mg | 8.89 % | |
| 포비돈 K25 | 8.50 mg | 1.48 % | |
| 락토스 일수화물 | 79.50 mg | 13.81 % | |
| Eudragit® L100 | 123.37 mg | 21.44 % | 장용성 코팅 |
| Eudragit® S100 | 21.77 mg | 3.78 % | |
| 트리에틸 시트레이트 | 14.42 mg | 2.51 % | |
| 탈크 | 77.97 mg | 13.55 % | |
| | 575.53 mg | 100.00 % | |

[1142]

[1143] 실시예 5 - 코어 물질로 펠렛을, 장용성 고분자로 메타크릴산-메틸아크릴레이트 공중합체를, 서방형 고분자로 에틸셀룰로스를 기반으로 스틱 팩에 제공되는 화합물 **1** (50 mg) 지연방출 과립들의 정성적 및 정량적 구성

| 575.53mg 지연방출 과립들이 들어있는 스틱 팩 1 개는 하기 성분을 함유한다: | | | |
|---|---|---|---|
| Cellets 500 | 237.00 mg | 37.58 % | |
| 화합물 **1** | 50.00 mg | 7.93 % | |
| 포비돈 K25 | 8.50 mg | 1.35 % | |
| 락토스 일수화물 | 79.50 mg | 12.61 % | |
| Eudragit® L100 | 156.75 mg | 24.86 % | 장용성 코팅 |
| 트리에틸 시트레이트 | 15.67 mg | 2.48 % | |
| 탈크 | 82.06 mg | 13.01 % | |
| 에틸셀룰로스 | 0.74 mg | 0.12 % | 서방형 코팅 |
| Macrogol 6000 | 0.40 mg | 0.06 % | |
| | 630.62 mg | 100.00 % | |

[1144]

[1145] 실시예 6 - 코어 물질로 미니정제를, 장용성 고분자로 HPMCAS를 기반으로 스틱 팩에 제공되는 화합물 1 (50mg) 지연방출 미니정제들의 정성적 및 정량적 구성

| 542.45mg 지연방출 미니정제들이 들어있는 스틱 팩 1 개는 하기 성분을 함유한다: | | | |
|---|---|---|---|
| 화합물 **1** | 50.00 mg | 9.22 % | |
| 저치환도 히드록시프로필셀룰로스 | 120.00 mg | 22.12 % | |
| 크로스카멜로스 나트륨 | 125.00 mg | 23.04 % | |
| 만니톨 | 125.00 mg | 23.04 % | |
| 히드록시프로필셀룰로스 | 15.00 mg | 2.77 % | |
| 아디프산 | 45.00 mg | 8.30 % | |
| 탈크 | 31.60 mg | 5.83 % | |
| 이산화규소 | 5.00 mg | 0.92 % | |
| HPMCAS-HF | 22.00 mg | 4.06 % | 장용성 코팅 |
| 탄산수소암모늄 | 0.40 mg | 0.07 % | |
| 트리에틸 시트레이트 | 3.45 mg | 0.64 % | |
| | 542.45 mg | 100.00 % | |

[1146]

[1147] 실시예 7 - 코어 물질로 미니정제를, 장용성 고분자로 HPMCAS를 기반으로 스틱 팩에 제공되는 화합물 1 (50 mg) 지연방출 미니정제들의 정성적 및 정량적 구성

| | 542.45mg 지연방출 미니정제들이 들어있는 스틱 팩 1 개는 하기 성분을 함유한다: | | |
|---|---|---|---|
| 활합물 **1** | 50.00 mg | 10.05 % | |
| 저치환도 히드록시프로필셀룰로스 | 120.00 mg | 24.12 % | |
| 크로스카멜로스 나트륨 | 125.00 mg | 25.13 % | |
| 만니톨 | 125.00 mg | 25.13 % | |
| 히드록시프로필셀룰로스 | 15.00 mg | 3.02 % | |
| 탈크 | 31.60 mg | 6.35 % | |
| 이산화규소 | 5.00 mg | 1.01 % | |
| HPMCAS-HF | 22.00 mg | 4.42 % | 장용성 코팅 |
| 탄산수소암모늄 | 0.40 mg | 0.08 % | |
| 트리에틸 시트레이트 | 3.45 mg | 0.69 % | |
| | 497.45 mg | 100.00 % | |

[1148]

[1149] 실시예 8 - 코어 물질로 미니정제를, 장용성 고분자로 메타크릴산-메틸아크릴레이트 공중합체를 기반으로 스틱 팩에 제공되는 화합물 **1** (50 mg) 지연방출미니정제들의 정성적 및 정량적 구성

| 542.45mg 지연방출 미니정제들이 들어있는 스틱 팩 1 개는 하기 성분을 함유한다: | | | |
|---|---|---|---|
| 화합물 **1** | 50.00 mg | 9.22 % | |
| 저치환도 히드록시프로필셀룰로스 | 120.00 mg | 22.12 % | |
| 크로스카멜로스 나트륨 | 125.00 mg | 23.04 % | |
| 만니톨 | 125.00 mg | 23.04 % | |
| 히드록시프로필셀룰로스 | 15.00 mg | 2.76 % | |
| 아디프산 | 45.00 mg | 8.29 % | |
| 탈크 | 31.25 mg | 5.76 % | |
| 이산화규소 | 5.00 mg | 0.92 % | |
| Eudragit® L100 | 20.30 mg | 3.74 % | 장용성 코팅 |
| Eudragit® S100 | 3.60 mg | 0.66 % | |
| 트리에틸 시트레이트 | 2.35 mg | 0.43 % | |
| | 542.-50 mg | 100.00 % | |

[1150]

[1151] 실시예 9 - 코어 물질로 미니정제를, 장용성 고분자로 메타크릴산-메틸아크릴레이트 공중합체를 기반으로 스틱 팩에 제공되는 화합물 **1** (50mg) 지연방출 미니정제들의 정성적 및 정량적 구성

| | 542.45mg 지연방출 미니정제들이 들어있는 스틱 팩 1 개는 하기 성분을 함유한다: | | |
|---|---|---|---|
| 화합물 **1** | 50.00 mg | 10.05 % | |
| 저치환도 히드록시프로필셀룰로스 | 120.00 mg | 24.12 % | |
| 크로스카멜로스 나트륨 | 125.00 mg | 25.13 % | |
| 만니톨 | 125.00 mg | 25.13 % | |
| 히드록시프로필셀룰로스 | 15.00 mg | 3.02 % | |
| 탈크 | 31.25 mg | 6.28 % | |
| 이산화규소 | 5.00 mg | 1.01 % | |
| Eudragit® L100 | 20.30 mg | 4.08 % | 장용성 코팅 |
| Eudragit® S100 | 3.60 mg | 0.72 % | |
| 트리에틸 시트레이트 | 2.35 mg | 0.47 % | |
| | 497.45 mg | 100.00 % | |

[1152]

[1153] **실시예 10** - 화합물 **1** (50 mg) 지연방출 과립들의 *in vitro* 용출 프로파일

[1154] 본 발명의 경구용 제제는 용출 시험법에 의해 화합물 **1** 및 필요한 지연 방출을 고려한 경구용 고형 제제의 물리화학적 특성들을 반영하는 조건에서 *in vitro* 평가할 수 있다. 이러한 특성들을 바탕으로 유럽 및 미국 약전의 요구 사항을 고려하여 100 rpm의 교반 속도로 작동하는 패들 장치(즉, 장치 II)를 사용하여 2단계 전체 변경 용출법을 개발하였다. 경구용 고형 제형의 위내성은 인공 위액 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500mL에서 2시간 동안 검증할 수 있다.

[1155] 약물 방출은 계면활성제로 0.5%의 도데실황산나트륨이 포함된 900 mL의 인공 장액 (pH 6.2, 6.5 또는 6.8로 조정된 50mM 인산염 완충액)으로 제형을 옮긴 후 테스트할 수 있다. 용출 시험은 생체 내 조건을 반영하기 위해 37° C의 싱크 조건에서 수행된다. 검출 파장이 316 nm인 HPLC/UV 방법을 사용하여 용출 매질에서 방출된 화합물 **1**의 방출량을 정량화할 수 있다 (**도 1**).

[1156] · 장치: USP 장치 II

[1157] · 교반 속도: 100 rpm

[1158] · 용출 매질:

[1159] - 산성조건: 매질: 0.1 N HCl, pH 1.2

[1160] 부피: 500 mL

[1161] - 완충액조건: 매질: 0.5% 도데실황산나트륨이 함유된 pH 6.8의 50 mM 인산염 완충액

[1162] 부피: 900 mL

[1163] · 샘플 배치 번호: 209702CW19 약물층 과립과 35% HPCMAS-HF;

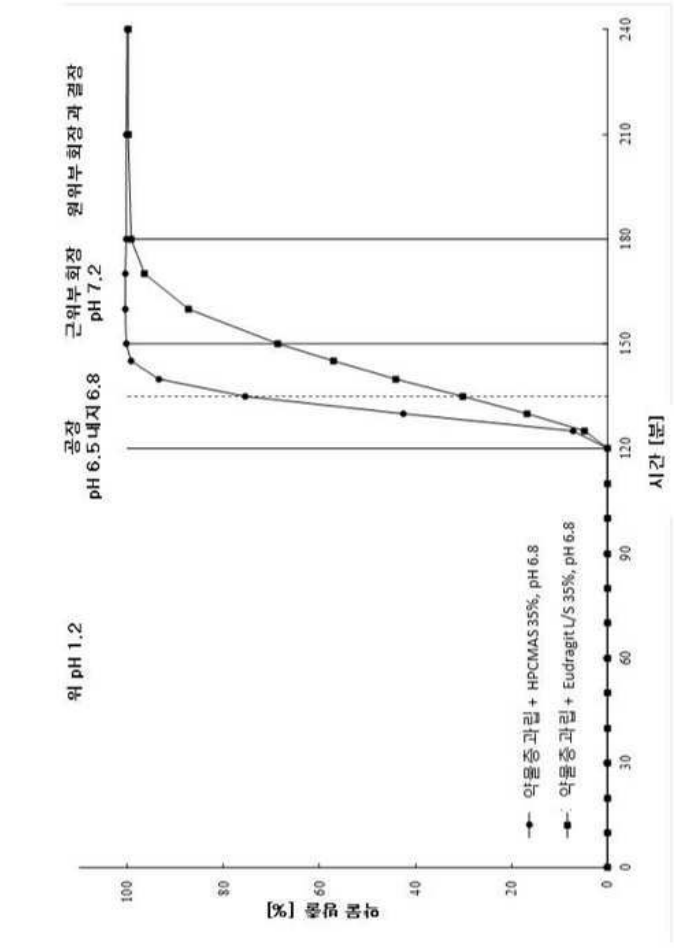
[1164] 209702CW017_3 약물층 과립과 35% Eudragit® L100/S100

[1165] · 분석 절차: HPLC/UV

[1166] · 용출 프로파일

## 도면

### 도면1


위 pH 1.2
공장
pH 6.5 내지 6.8
근위부 회장
pH 7.2
원위부 회장 과 결장
약물 방출 [%]
시간 [분]
0
20
40
60
80
100
0
30
60
90
120
150
180
210
240
약물중 과립 + HPCMAS 35%, pH 6.8
약물중 과립 + Eudragit L/S 35%, pH 6.8