

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0088898

(43) 공개일자 2022년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/48 (2006.01) A23L 29/231 (2016.01)

A23L 29/269 (2016.01) A23L 29/281 (2016.01)

A23P 10/30 (2016.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/4816 (2013.01)

A23L 29/231 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2022-7017377

(22) 출원일자(국제) 2020년10월27일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년05월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2020/057522

(87) 국제공개번호 WO 2021/086848

국제공개일자 2021년05월06일

(30) 우선권주장

62/926,681 2019년10월28일 미국(US)

(71) 출원인

알.피.쉐러 테크놀로지스 엘엘씨

미국 네바다 89703 카슨 시티 노스 커리 스트리트 112

(72) 발명자

수쿠루, 카루나카르

미국 33716 플로리다주 세인트 페테르스부르크 세러 드라이브 노스 2725

팡, 치

미국 33716 플로리다주 세인트 페테르스부르크 세러 드라이브 노스 2725

리, 하이타오

미국 33716 플로리다주 세인트 페테르스부르크 세러 드라이브 노스 2725

(74) 대리인

양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 더 높은 pH 환경에서의 지연 방출 소프트젤 캡슐

(57) 요약

특정 실시양태에서, pH 의존성 젤 조성물에 캡슐화된 충전 물질을 포함하는 지연 방출 소프트젤 캡슐이며, 상기 pH 의존성 젤 조성물은 펙틴 및 젤란 겔을 포함하는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐이 개시된다. 또한, 본원에 기재된 지연 방출 소프트젤 캡슐 중 임의의 것의 제조 방법 및 그의 사용 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류

A23L 29/272 (2016.08)

A23L 29/281 (2016.08)

A23P 10/30 (2016.08)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 충전 물질; 및

(b) 셸 조성물

을 포함하는 지연 방출 소프트젤 캡슐이며, 여기서

충전 물질은 적어도 1종의 활성제를 포함하고,

셸 조성물은 펙틴 및 젤란 겔을 포함하는 pH 의존성 중합체, 및 젤라틴을 포함하고, 셸 조성물은 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 4에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 2

제1항에 있어서, 셸 조성물이 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 5에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 셸 조성물이 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 5 내지 6에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 셸 조성물이 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 6 내지 7에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 셸 조성물이 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 7 내지 8에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 셸 조성물이 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 8 내지 8.4에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 셸 조성물이 0.1 내지 5% 젤란 겔을 포함하는 습윤 덩어리로부터 유래된 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 8

제7항에 있어서, 습윤 덩어리가 약 2% 내지 약 10% 펙틴을 추가로 포함하는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 셸 조성물이 가소제를 추가로 포함하는 것인 지연 방출 소프트젤 캡

술.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 셀 조성물이 텍스트로스를 추가로 포함하는 것인 지연 방출 소프트 젤 캡슐.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 펙틴이 저 메톡실 펙틴인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 셀 조성물이 건조 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 40 wt% 내지 약 80 wt%의 젤라틴을 포함하는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 셀 조성물이 건조 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1 wt% 내지 약 10 wt% 또는 약 0.4 wt% 내지 약 5 wt%의 젤란 검을 포함하는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 셀 조성물이 건조 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1 wt% 내지 약 10 wt% 또는 약 2 wt% 내지 약 20 wt%의 펙틴을 포함하는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 15

제10항에 있어서, 셀 조성물이 건조 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01 wt% 내지 약 2 wt%의 텍스트로스를 포함하는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 16

제9항에 있어서, 셀 조성물이 건조 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 15 wt% 내지 약 40 wt%의 가소제를 포함하는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 젤라틴이 타입 A 젤라틴, 타입 B 젤라틴, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 젤라틴이 어류 젤라틴, 하이드 젤라틴, 뼈 젤라틴, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 19

제11항에 있어서, 저 메톡실 펙틴이 아미드화 펙틴, 비-아미드화 펙틴, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 20

제9항 또는 제16항에 있어서, 가소제가 글리세롤, 소르비톨 또는 그의 조합인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 펙틴 대 젤란 검의 중량비가 약 1:10 내지 약 50:1; 약 1:5 내지 약 40:1; 약 1:1 내지 약 25:1, 또는 약 10:1 내지 약 24:1인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 22

(a) 충전 물질; 및

(b) 셸 조성물

을 포함하는 지연 방출 소프트젤 캡슐이며, 여기서

충전 물질은 적어도 1종의 활성제를 포함하고, 셸 조성물은 펙틴 및 젤란 겔을 포함하는 pH 의존성 중합체, 및 젤라틴을 포함하고, 셸 조성물은 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 8.4 미만, 8.3 미만, 8.1 미만, 8.0 미만, 7.9 미만, 7.8 미만, 7.7 미만, 7.6 미만, 7.5 미만, 7.4 미만, 7.3 미만, 7.2 미만, 7.1 미만, 7.0 미만, 6.9 미만, 6.8 미만, 6.7 미만, 6.6 미만, 6.5 미만, 6.4 미만, 6.3 미만, 6.2 미만, 6.1 미만, 6.0 미만, 5.9 미만, 5.8 미만, 5.7 미만, 5.6 미만, 5.5 미만, 5.4 미만, 5.3 미만, 5.2 미만, 5.1 미만, 5.0 미만, 4.9 미만, 4.8 미만, 4.7 미만, 4.6 미만, 4.5 미만, 4.4 미만, 4.3 미만, 4.2 미만, 4.1 미만, 4.0 미만, 3.9 미만, 3.8 미만, 3.7 미만, 3.6 미만, 3.5 미만, 3.4 미만, 3.3 미만, 3.2 미만, 3.1 미만, 3.0 미만, 2.9 미만, 2.8 미만, 2.7 미만, 2.6 미만, 2.5 미만, 2.4 미만, 2.3 미만, 2.2 미만, 2.1 미만, 2.0 미만, 1.9 미만, 1.8 미만, 1.7 미만, 1.6 미만, 1.5 미만, 1.4 미만, 1.3 미만 또는 1.2 미만에서 15분, 30분, 45분, 60분, 90분 또는 120분의 시간 동안 파열되지 않는 것인 지연 방출 소프트젤 캡슐.

청구항 23

활성제를 포함하는 충전 물질을 제조하는 단계; 및

충전 물질을 셸 조성물로 캡슐화하는 단계이며, 여기서 셸 조성물은 펙틴 및 젤란 겔을 포함하는 pH 의존성 중합체, 및 젤라틴을 포함하고, 셸 조성물은 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 4에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 단계

를 포함하는, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 지연 방출 소프트젤 캡슐의 제조 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 셸 조성물이 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 5에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 셸 조성물이 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 5 내지 6에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 셸 조성물이 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 6 내지 7에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 방법.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 셸 조성물이 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 7 내지 8에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 방법.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 셸 조성물이 인산염 완충액을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시 pH 8 내지 8.4에서 15분, 30분, 45분 또는 60분에 파열되지 않는 것인 방법.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 셀 조성물을 제조하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 제조가 젤라틴, 펙틴, 및 젤란 검을 부가혼합하여 습윤 젤 덩어리를 형성하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 제조가 습윤 젤 덩어리로부터 셀 조성물 리본을 형성하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 셀 조성물 리본이 약 0.020 인치 내지 약 0.050 인치 범위의 두께를 갖는 것인 방법.

청구항 33

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 지연 방출 소프트젤 캡슐을 건조시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 34

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른, 셀 조성물에 캡슐화된 충전 물질로 구성된, 지연 방출 소프트젤 캡슐의 pH 의존성 용해 프로파일을 조정하는 방법이며, 약 1.2 내지 약 8.4 범위의 pH에서 표적 pH 의존성 용해 프로파일을 달성하도록 셀 조성물 중의 젤라틴, 펙틴, 및 젤란 검 중 적어도 1종의 양을 조절하는 것을 포함하는 방법.

청구항 35

병태의 치료, 예방 또는 호전을 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 지연 방출 소프트젤 캡슐 또는 제23항 내지 제33항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 지연 방출 소프트젤 캡슐을 투여하는 것을 포함하는, 병태를 치료, 예방 또는 호전시키는 방법.

청구항 36

대상체에게 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 지연 방출 소프트젤 캡슐 또는 제23항 내지 제33항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 지연 방출 소프트젤 캡슐을 투여하는 것을 포함하는, 위장관 내의 표적 위치에 활성제를 전달하는 방법이며, 여기서

지연 방출 소프트젤 캡슐의 셀 조성물은 표적 위치의 pH에서 최대 약 120분 내, 최대 약 90분 내, 최대 약 60분 내, 최대 약 30분 내, 또는 최대 약 15분 내 용해/붕해되고,

지연 방출 소프트젤 캡슐의 셀 조성물은 표적 위치의 pH보다 더 낮은 pH에서 최대 약 120분 내, 최대 약 90분 내, 최대 약 60분 내, 최대 약 30분 내, 또는 최대 약 15분 내 용해/붕해되지 않거나 또는 실질적으로 용해/붕해되지 않는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] <관련 출원>

[0002] 본 출원은 2019년 10월 28일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/926,681호를 우선권 주장하며, 이 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] <발명의 분야>

[0004] 본 발명은 지연 방출 소프트젤 캡슐에 관한 것이며, 여기서 젤라틴-기반 셀 조성물은 펙틴 및 젤란 검을 포함한다.

배경 기술

- [0005] 연질 캡슐, 특히, 연질 젤라틴 캡슐 (또는 소프트젤 캡슐)은 환자에 의해 보다 용이하게 수용되는 투여 형태를 제공하는데, 이는 캡슐이 삼키기 쉽고 활성제의 임의의 불쾌한 맛을 가리기 위해 향을 첨가할 필요가 없기 때문이다. 약물의 소프트젤 캡슐화는 제약 제제의 생체이용률을 개선할 가능성을 추가로 제공한다. 예를 들어, 활성 성분은 젤라틴 셸이 파열되자마자 액체 형태로 빠르게 방출될 수 있다.
- [0006] 지연 방출 투여 형태를 만들기 위한 노력이 이루어져 왔다. 지연 방출 투여 형태는 위 상태에서부터 투여 형태의 내용물을 보호하도록 설계된다. 예를 들어, 지연 방출 투여 형태는 정제 또는 캡슐과 같은 제조된 투여 형태의 표면에 pH 의존성 코팅을 첨가함으로써 생성될 수 있다. 이러한 코팅은 투여 형태에 분무한 후, 통상 승온에서 투여 형태를 건조시키는 것을 통해 적용될 수 있다. 캡슐을 pH 의존성 코팅으로 코팅하는 이와 같은 방법은 성능 및 외관 면에서 단점을 유발할 수 있다. 예를 들어, 캡슐이 거칠게 보일 수 있고/거나, 코팅이 고르지 않게 적용될 수 있고/거나, 코팅이 투여 형태에서 갈라지거나 또는 벗겨지기 쉬울 수 있다. 부가적으로, pH 의존성 코팅을 적용하는 공정은 매우 비효율적이다.
- [0007] 통상적인 pH 의존성 중합체 (즉, 산-불용성 중합체)를 캡슐 셸에 첨가한 것인 다른 지연 방출 투여 형태가 개발된 바 있다. 그러나, 통상적인 pH 의존성 중합체의 첨가는 불충분한 밀봉으로 인해 누출되기 쉬운 캡슐을 유발할 수 있다.
- [0008] 전형적인 지연 방출 제형은 위장의 정상 pH보다 겨우 약간 더 높은 pH에서 활성제를 방출할 수 있다. 이는 위장 pH에서 환자 가변성으로 인해 문제가 되며, 의도된 것보다 위장관 내의 더 높은 지점에서 활성제 안정성 및 활성제의 비의도적 방출과 관련된 문제점을 제공할 수 있다.
- [0009] 따라서, 현재 위장의 pH보다 더 높은 특정 pH 수준에서 활성제를 방출하지 않거나 또는 실질적으로 방출하지 않는 지연 방출 소프트젤 캡슐이 필요하다.

발명의 내용

- [0010] <발명의 요약>
- [0011] 본 발명은 지연 방출 소프트젤 캡슐에 관한 것이다. 지연 방출 소프트젤 캡슐은 (a) 충전 물질 및 (2) pH 의존성 셸 조성물을 포함한다.
- [0012] 실시양태에서, pH 의존성 셸 조성물은 (a) 젤라틴, (b) 젤란 검 및 (c) 펙틴 예컨대 저 메톡실 펙틴 및 임의로 (d) 가소제 및 (e) 텍스트로스를 포함한다. 본 발명은 또한 지연 방출 소프트젤 캡슐을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0013] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 지연 방출 소프트젤 캡슐은 pH 의존성 코팅 또는 첨가되는 통상적인 pH 의존성 중합체를 필요로 하지 않는다. 따라서, pH 의존성 셸 조성물은 pH 의존성 코팅을 첨가할 필요성을 없애고, 이것은 또한 코팅 공정 동안 캡슐을 손상시킬 위험을 최소화한다.
- [0014] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 병태의 치료가 필요한 대상체에게 본원에 기재된 지연 방출 소프트젤 조성물 중 임의의 것을 투여함으로써 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] <발명의 상세한 설명>
- [0016] 본 발명은, 전형적인 위 환경 1.2보다 높은 pH 수준에서 활성제를 방출하지 않거나 또는 활성제를 실질적으로 방출하지 않고, 오히려 표적 pH (예컨대 pH 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상, 6 이상, 7 이상, 또는 8 이상)를 갖는 위장관 내의 표적 위치에서 활성제를 방출하는 지연 방출 경구 투여 형태, 특히, 지연 방출 소프트젤 캡슐을 개발함으로써 최신 기술을 진보시킨다. 본원에 기재된 지연 방출 캡슐의 용해 프로파일은 소프트젤 캡슐의 셸 조성을 변경함으로써 조정될 수 있다.
- [0017] 이러한 메커니즘은 위장 자극을 일으킬 수 있거나 또는 위장의 산성 환경에 민감한 활성제의 전달에 유익하다. 이러한 메커니즘은 트림에 기여하는 경향이 있는 충전 물질을 캡슐화한 캡슐을 섭취한 후 트림을 줄이는데 또한 유익하다. 예를 들면, 트림은 장에 도달하기 전에, 위장에서 (매우 적은 양일지라도) 약간의 누출을 나타내는 투여 형태로 제형화된 비타민, 미네랄, 보충제, 및/또는 제약 제품을 섭취할 때 종종 발생한다. 누출은 트림이

보편적으로 소프트젤에 전달되는 어류 오일 및 마늘과 같은 역겨운 인식을 갖는 물질과 연관된 경우 특히 문제가 될 수 있다. 본원에 기재된 지연 방출 소프트젤 캡슐은 위장의 위 환경에서 조기 누출 (및 결과적으로 캡슐의 충전물의 조기 방출)을 최소화하고/하거나 없애는 방식으로 제형화될 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 지연 방출 소프트젤 캡슐은 위장관의 여러 부분에 따른 pH 값이 예를 들어 식이 변동으로 인해 "표준" 또는 "평균" pH에서 벗어나 있는 그러한 대상체를 비롯하여 여러 대상체 중에서 이와 같은 유익을 달성할 수 있다.

- [0018] 특정 실시양태에서, 지연 방출 소프트젤 캡슐은 (a) 충전 물질 및 (b) 셸 조성물을 포함하며, 여기서 충전 물질은 적어도 1종의 활성제를 포함하고, 셸 조성물은 펙틴 및 젤란 겔을 포함하는 pH 의존성 중합체, 및 젤라틴을 포함한다.
- [0019] 특정 실시양태에서, 셸 조성물은 pH 5에서 15분, 30분, 45분, 60분, 90분 또는 120분에 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).
- [0020] 특정 실시양태에서, 셸 조성물은 pH 5에서 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 60분, 적어도 약 90분, 또는 적어도 약 120분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 RPM 내지 약 250 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).
- [0021] 특정 실시양태에서, 셸 조성물은 pH 5에서 약 15분 내지 약 360분, 약 30분 내지 약 240분, 또는 약 45분 내지 약 180분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 RPM 내지 약 250 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).
- [0022] 특정 실시양태에서, 셸 조성물은 pH 5 내지 6에서 15분, 30분, 45분, 60분, 90분 또는 120분에 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).
- [0023] 특정 실시양태에서, 셸 조성물은 pH 5 내지 6에서 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 60분, 적어도 약 90분, 또는 적어도 약 120분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 내지 약 250 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).
- [0024] 특정 실시양태에서, 셸 조성물은 pH 5 내지 6에서 약 15분 내지 약 360분, 약 30분 내지 약 240분, 또는 약 45분 내지 약 180분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 RPM 내지 약 250 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).
- [0025] 특정 실시양태에서, 셸 조성물은 pH 6 내지 7에서 15분, 30분, 45분, 60분, 90분 또는 120분에 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).
- [0026] 특정 실시양태에서, 셸 조성물은 pH 6 내지 7에서 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 60분, 적어도 약 90분, 또는 적어도 약 120분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 RPM 내지 약 250 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).
- [0027] 특정 실시양태에서, 셸 조성물은 pH 6 내지 7에서 약 15분 내지 약 360분, 약 30분 내지 약 240분, 또는 약 45분 내지 약 180분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 RPM 내지 약 250 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).
- [0028] 특정 실시양태에서, 셸 조성물은 pH 7 내지 8에서 15분, 30분, 45분, 60분, 90분 또는 120분에 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).
- [0029] 특정 실시양태에서, 셸 조성물은 pH 7 내지 8에서 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 60분, 적어도 약 90분, 또는 적어도 약 120분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화

나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 RPM 내지 약 250 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).

[0030] 특정 실시양태에서, 셀 조성물은 pH 7 내지 8에서 약 15분 내지 약 360분, 약 30분 내지 약 240분, 또는 약 45분 내지 약 180분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 RPM 내지 약 250 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).

[0031] 특정 실시양태에서, 셀 조성물은 pH 8 내지 8.4에서 15분, 30분, 45분, 60분, 90분 또는 120분에 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).

[0032] 특정 실시양태에서, 셀 조성물은 pH 8 내지 8.4에서 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 60분, 적어도 약 90분, 또는 적어도 약 120분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 RPM 내지 약 250 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).

[0033] 특정 실시양태에서, 셀 조성물은 pH 8 내지 8.4에서 약 15분 내지 약 360분, 약 30분 내지 약 240분, 또는 약 45분 내지 약 180분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 RPM 내지 약 250 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).

[0034] 특정 실시양태에서, 셀 조성물은 pH 8.4 미만, 8.3 미만, 8.2 미만, 8.1 미만, 8.0 미만, 7.9 미만, 7.8 미만, 7.7 미만, 7.6 미만, 7.5 미만, 7.4 미만, 7.3 미만, 7.2 미만, 7.1 미만, 7.0 미만, 6.9 미만, 6.8 미만, 6.7 미만, 6.6 미만, 6.5 미만, 6.4 미만, 6.3 미만, 6.2 미만, 6.1 미만, 6.0 미만, 5.9 미만, 5.8 미만, 5.7 미만, 5.6 미만, 5.5 미만, 5.4 미만, 5.3 미만, 5.2 미만, 5.1 미만, 5.0 미만, 4.9 미만, 4.8 미만, 4.7 미만, 4.6 미만, 4.5 미만, 4.4 미만, 4.3 미만, 4.2 미만, 4.1 미만, 4.0 미만, 3.9 미만, 3.8 미만, 3.7 미만, 3.6 미만, 3.5 미만, 3.4 미만, 3.3 미만, 3.2 미만, 3.1 미만, 3.0 미만, 2.9 미만, 2.8 미만, 2.7 미만, 2.6 미만, 2.5 미만, 2.4 미만, 2.3 미만, 2.2 미만, 2.1 미만, 2.0 미만, 1.9 미만, 1.8 미만, 1.7 미만, 1.6 미만, 1.5 미만, 1.4 미만, 1.3 미만 또는 1.2 미만에서 15분, 30분, 45분, 60분, 90분 또는 120분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).

[0035] 특정 실시양태에서, 셀 조성물은 pH 8.4 미만, 8.3 미만, 8.2 미만, 8.1 미만, 8.0 미만, 7.9 미만, 7.8 미만, 7.7 미만, 7.6 미만, 7.5 미만, 7.4 미만, 7.3 미만, 7.2 미만, 7.1 미만, 7.0 미만, 6.9 미만, 6.8 미만, 6.7 미만, 6.6 미만, 6.5 미만, 6.4 미만, 6.3 미만, 6.2 미만, 6.1 미만, 6.0 미만, 5.9 미만, 5.8 미만, 5.7 미만, 5.6 미만, 5.5 미만, 5.4 미만, 5.3 미만, 5.2 미만, 5.1 미만, 5.0 미만, 4.9 미만, 4.8 미만, 4.7 미만, 4.6 미만, 4.5 미만, 4.4 미만, 4.3 미만, 4.2 미만, 4.1 미만, 4.0 미만, 3.9 미만, 3.8 미만, 3.7 미만, 3.6 미만, 3.5 미만, 3.4 미만, 3.3 미만, 3.2 미만, 3.1 미만, 3.0 미만, 2.9 미만, 2.8 미만, 2.7 미만, 2.6 미만, 2.5 미만, 2.4 미만, 2.3 미만, 2.2 미만, 2.1 미만, 2.0 미만, 1.9 미만, 1.8 미만, 1.7 미만, 1.6 미만, 1.5 미만, 1.4 미만, 1.3 미만, 또는 1.2 미만에서 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 60분, 적어도 약 90분, 또는 적어도 약 120분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 RPM 내지 약 250 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).

[0036] 특정 실시양태에서, 셀 조성물은 pH 8.4 미만, 8.3 미만, 8.2 미만, 8.1 미만, 8.0 미만, 7.9 미만, 7.8 미만, 7.7 미만, 7.6 미만, 7.5 미만, 7.4 미만, 7.3 미만, 7.2 미만, 7.1 미만, 7.0 미만, 6.9 미만, 6.8 미만, 6.7 미만, 6.6 미만, 6.5 미만, 6.4 미만, 6.3 미만, 6.2 미만, 6.1 미만, 6.0 미만, 5.9 미만, 5.8 미만, 5.7 미만, 5.6 미만, 5.5 미만, 5.4 미만, 5.3 미만, 5.2 미만, 5.1 미만, 5.0 미만, 4.9 미만, 4.8 미만, 4.7 미만, 4.6 미만, 4.5 미만, 4.4 미만, 4.3 미만, 4.2 미만, 4.1 미만, 4.0 미만, 3.9 미만, 3.8 미만, 3.7 미만, 3.6 미만, 3.5 미만, 3.4 미만, 3.3 미만, 3.2 미만, 3.1 미만, 3.0 미만, 2.9 미만, 2.8 미만, 2.7 미만, 2.6 미만, 2.5 미만, 2.4 미만, 2.3 미만, 2.2 미만, 2.1 미만, 2.0 미만, 1.9 미만, 1.8 미만, 1.7 미만, 1.6 미만, 1.5 미만, 1.4 미만, 1.3 미만, 또는 1.2 미만에서 약 15분 내지 약 360분, 약 30분 내지 약 240분, 또는 약 45분 내지 약 180분의 시간 동안 파열되지 않는다 (예를 들어, 인산염 완충액, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 pH에 대해 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 약 500 ml 내지 약 900 ml, 약 50 RPM 내지 약 250 RPM에서

패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 측정 시).

- [0037] 본 발명으로 인해, 셀 조성물을 파열하고 활성제를 방출하기에 적합한 pH는 위장관의 의도된 부분에서 활성제의 방출을 프로그래밍하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 십이지장은 7.0 내지 8.5 범위의 전형적인 pH를 갖고; 소장 및 대장은 전형적으로 4.0 내지 7.0의 pH를 가지며; 결장은 6.5의 전형적인 pH를 갖고 공장 6.1 내지 7.2의 전형적인 pH를 갖는다. 한 실시양태에서, 셀 조성물은 pH 약 7.0 내지 약 8.5의 십이지장에서 활성제의 방출을 표적화하도록 조절될 수 있다. 한 실시양태에서, 셀 조성물은 pH 약 4.0 내지 약 7.0의 소장 및 대장에서 활성제의 방출을 표적화하도록 조절될 수 있다. 한 실시양태에서, 셀 조성물은 pH 약 6.5의 결장에서 활성제의 방출을 표적화하도록 조절될 수 있다. 한 실시양태에서, 셀 조성물은 pH 약 6.1 내지 약 7.2의 공장에서 활성제의 방출을 표적화하도록 조절될 수 있다.
- [0038] 특정 실시양태에서, 펙틴 대 젤란 겔의 중량비는 약 1:10 내지 약 50:1; 약 1:5 내지 약 40:1; 약 1:1 내지 약 25:1; 또는 약 10:1 내지 약 24:1이다.
- [0039] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "pH 의존성"은 특정 실시양태에서 용해 또는 붕해가 위 환경에서 발생하지 않도록 또는 실질적으로 발생하지 않도록 하는, 또는 대안적 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 pH 범위에서 예를 들어 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 4시간, 또는 적어도 약 5시간의 시간 동안 발생하지 않도록 또는 실질적으로 발생하지 않도록 하는 물질의 용해 또는 붕해 저항성 특성을 지칭하는데 사용된다. 예를 들어, 본원에 기재된 실시양태는 생물학적, 인공적 또는 시뮬레이션된 위액에 비해 생물학적, 인공적 또는 시뮬레이션된 장액에서 우선적으로 용해되는 pH 의존성 셀 조성물을 포함한다.
- [0040] 본원에서 사용된 바와 같이, "제약상 활성 성분," "활성제," "활성 성분" 또는 "제약상 활성제"는 병태의 진단, 치유, 완화, 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 약물 또는 화합물, 및/또는 해당 목적을 위해 정부 기관에 의해 승인되었는지 여부에 관계 없이, 치료, 예방, 또는 다른 의도된 효과를 생성하도록 의도된 물질을 지칭한다. 특정 제제에 관하여 이들 용어는 제약상 활성제, 및 모든 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 그의 결정질 형태를 포함하며, 여기서 염, 용매화물 및 결정질 형태는 제약상 활성이다. 특정 실시양태에서, 적합한 "활성제"는 기능식품, 예컨대, 비타민, 미네랄, 및 보충제 (VMS)를 포함한다. 예시적인 자연 방출 소프트젤 캡슐은, 비제한적으로, 유산균을 함유하는 캡슐, 프로바이오틱스, 어류 오일 캡슐, 발프로산, 마늘, 페퍼민트 오일, 이부프로펜 용액 또는 현탁액, 프로톤 펌프 억제제, 아스피린 및 유사 제품을 포함할 수 있다.
- [0041] 용어 "병태" 또는 "병태들"은 유효량의 활성제를 대상체에게 투여함으로써 치료 또는 예방될 수 있는 그러한 의학적 병태들을 지칭한다. 자연 방출 소프트젤 캡슐로부터 유익을 얻을 수 있는 예시적인 비제한적 병태는, 비제한적으로, 메살라민, 유산균, 어류 오일, 영양 보충제, 프로톤 펌프 억제제, 아스피린 및 유사 제품을 함유하는 캡슐을 투여함으로써 치료 또는 예방될 수 있는 그러한 병태들을 포함할 수 있다.
- [0042] 수용성인 것들 및 물에 난용성인 것들 둘 다를 포함하는, 임의의 제약상 활성 성분이 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다. 적합한 제약상 활성 성분은, 비제한적으로, 진통제 및 항염증제, 제산제, 구충제, 항부정맥제, 항박테리아제, 항응고제, 항우울제, 항당뇨병제, 지사제, 항경련제, 항진균제, 항통풍제, 항고혈압제, 항말라리아제, 항편두통제, 항무스카린제, 항신생물제 및 면역억제제, 항원충제, 항류마티스제, 항갑상선제, 항바이러스제, 항불안제, 진정제, 수면제 및 신경이완제, 베타-차단제, 심장 수축 촉진제, 코르티코스테로이드, 기침 억제제, 세포독성제, 충혈완화제, 이뇨제, 효소, 항파킨슨병제, 위장제, 히스타민 수용체 길항제, 지질 조절제, 국소 마취제, 신경근제, 질산염 및 항협심증제, 영양제, 오피오이드 진통제, 경구 백신, 단백질, 펩티드 및 재조합 약물, 성 호르몬 및 피임약, 살정제, 각성제, 및 그의 조합을 포함한다.
- [0043] 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분은, 비제한적으로, 다비가트란, 드로네다론, 티카그렐러, 이로페리돈, 이바카프토르, 미도스타우린, 아시마돌린, 베클로메타손, 아프레밀라스트, 사파시타빈, 린시티닙, 아비라테론, 비타민 D 유사체 (예를 들어, 칼시페디올, 칼시트리올, 파리칼시톨, 독서칼시페롤), COX-2 억제제 (예를 들어, 셀레콕시브, 발데콕시브, 로페콕시브), 타크로리무스, 테스토스테론, 루비프로스톤, 그의 제약상 허용되는 염, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0044] 일부 실시양태에서, 투여 형태에서의 지질은, 비제한적으로, 아몬드 오일, 아르간 오일, 아보카도 오일, 보리씨 오일, 카놀라 오일, 캐슈 오일, 피마자 오일, 수소화 피마자 오일, 코코아 버터, 코코넛 오일, 콜자 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 포도 씨 오일, 헤이즐넛 오일, 헴프 오일, 히드록실화 레시틴, 레시틴, 린시드 오일, 마카다미아 오일, 망고 버터, 마닐라 오일, 몽곤고 너트 오일, 올리브 오일, 팜 커널 오일, 팜 오일, 피

넷 오일, 피칸 오일, 페틸라 오일, 잣 오일, 피스타치오 오일, 양귀비 씨 오일, 호박 씨 오일, 쌀겨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 시어 버터, 대두 오일, 해바라기 오일, 수소화 식물성 오일, 월넛 오일, 및 수박 씨 오일로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 다른 오일 및 지방은 어류 오일 (오메가-3), 크릴 오일, 예를 들어, 수소화 형태의 동물성 또는 식물성 지방, 유리 지방산, 및 C8-, C10-, C12-, C14-, C16-, C18-, C20- 및 C22-지방산과의 모노-, 디-, 및 트리-글리세리드, 및 그의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0045] 특정 실시양태에 따라, 활성제는 지질-저하제, 예컨대 이에 제한되지는 않으나 스타틴 (예를 들어, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 및 피타바스타틴), 피브레이트 (예를 들어, 클로피브레이트, 시프로피브레이트, 베자피브레이트, 페노피브레이트, 및 켐피브로질), 니아신, 담즙산 봉쇄제, 에제티미브, 로미타피드, 피토스테롤, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 전구약물, 이들 중 임의의 것의 혼합물 등을 포함할 수 있다.

[0046] 적합한 기능식품 활성제는 5-히드록시트리프토판, 아세틸 L-카르니틴, 알파 리포산, 알파-케토글루타레이트, 꿀벌 제품, 베타인 히드로클로라이드, 소 연골, 카페인, 세틸 미리스톨리에이트, 차콜, 키토산, 콜린, 콘드로이틴 황산염, 코엔자임 Q10, 콜라겐, 초유, 크레아틴, 시아노코발라민 (비타민 B12), 디메틸아미노에탄올, 푸마르산, 게르마늄 세퀴옥시드, 선 제품, 글루코사민 HCl, 글루코사민 황산염, 히드록실 메틸 부티레이트, 면역글로불린, 락트산, L-카르니틴, 간 제품, 말산, 말토스-무수물, 만노스 (d-만노스), 메틸 술폰일 메탄, 피토스테롤, 피콜린산, 피루베이트, 적색 효모 추출물, S-아데노실메티오닌, 셀레늄 효모, 상어 연골, 테오브로민, 바나딜 술페이트, 및 효모를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0047] 적합한 영양 보충제 활성제는 비타민, 미네랄, 섬유, 지방산, 아미노산, 허브 보충제 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0048] 적합한 비타민 활성제는 다음을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다: 아스코르브산 (비타민 C), B 비타민, 비오틴, 지용성 비타민, 엽산, 히드록시시트르산, 이노시톨, 미네랄 아스코르베이트, 혼합 토크페롤, 니아신 (비타민 B3), 오로트산, 파라-아미노벤조산, 판토텐에이트, 판토텐산 (비타민 B5), 피리독신 히드로클로라이드 (비타민 B6), 리보플라빈 (비타민 B2), 합성 비타민, 티아민 (비타민 B1), 토포트리엔올, 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 F, 비타민 K, 비타민 오일 및 유용성 비타민.

[0049] 적합한 허브 보충제 활성제는 다음을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다: 아르니카, 빌베리, 블랙 코호시, 고양이 발톱, 캐모마일, 에키나시아, 달맞이꽃 오일, 호로과, 아마씨, 피버퓨, 마늘, 생강 뿌리, 은행나무, 인삼, 골든로드, 산사나무, 카바-카바, 감초, 밀크 씨슬, 차전자, 라우윌피아, 쉰나, 대두, 세인트 존스 워트, 소 팔메토, 투메릭, 발레리안.

[0050] 적합한 미네랄 활성제는 다음을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다: 붕소, 칼슘, 킬레이트화 미네랄, 염화물, 크로뮴, 코팅된 미네랄, 코발트, 구리, 돌로마이트, 아이오딘, 철, 마그네슘, 망가니즈, 미네랄 프리믹스, 미네랄 제품, 몰리브데넘, 인, 칼륨, 셀레늄, 나트륨, 바나듐, 말산, 피루베이트, 아연 및 다른 미네랄.

[0051] 다른 가능한 활성제의 예는 항히스타민 (예를 들어, 라니티딘, 디펜히드리네이트, 디펜히드라민, 클로르페니라민 및 텍스클로르페니라민 말레에이트), 비-스테로이드 항염증제 (예를 들어, 아스피린, 셀레콕시브, Cox-2 억제제, 디클로페낙, 베녹사프로펜, 플루르비프로펜, 페노프로펜, 플루부펜, 인도프로펜, 피로프로펜, 카르프로펜, 옥사프로젠, 프라모프로펜, 무로프로펜, 트리옥사프로펜, 수프로펜, 아미노프로펜, 플루프로펜, 부클록스산, 인도메타신, 숀린당, 조메피락, 티오피낙, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 클리다낙, 옥스피낙, 메클로페남산, 플루페남산, 니플록산, 톨페남산, 디플루리살, 플루페니살, 피록시캄, 수독시캄, 이속시캄, 아세클로페낙, 알록시프린, 아자프로파존, 메노틸레이트, 브로페낙, 카르프로펜, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 디플루니살, 에토돌락, 에토리콕시브, 파이슬라민, 펜부펜, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토로락, 로목시캄, 록소프로펜, 멜록시캄, 메페남산, 메타미졸, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나부메론, 나프록센, 니메술리드, 옥시펜부타존, 파레콕시브, 페닐부타존, 살리실 살리실레이트, 숀린당, 숀핀피라존, 테녹시캄, 티아프로펜산, 톨메틴, 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 혼합물) 및 아세트아미노펜, 항구토제 (예를 들어, 메토클로프라미드, 메틸나트렉손), 항경련제 (예를 들어, 페닐로인, 메프로브메이트 및 니트라제팜), 혈관확장제 (예를 들어, 니페디핀, 파파베린, 딜티아젬 및 니카르디핀), 진해제 및 거담제 (예를 들어, 코데인 포스페이트), 항천식제 (예를 들어, 테오필린), 제산제, 진경제 (예를 들어, 아트로핀, 스코폴라민), 항당뇨병제 (예를 들어, 인슐린), 이뇨제 (예를 들어, 에타크린산, 벤드로플루티아지드), 항저혈압제 (예를 들어, 프로프라놀롤, 클로니딘), 항고혈압제 (예를 들어, 클로니딘, 메틸도파), 기관지확장제 (예를

들어, 알부테롤), 스테로이드 (예를 들어, 히드로코르티손, 트리암시놀론, 프레드니손), 항생제 (예를 들어, 테트라시클린), 항치혈제, 수면제, 항정신성제, 지사제, 점액용해제, 진정제, 충혈완화제 (예를 들어, 슈도에페드린), 완하제, 비타민, 각성제 (페닐프로판올아민과 같은 식욕 억제제 포함) 및 칸나비노이드, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 전구약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0052] 활성제는 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 각성제, 또는 그의 혼합물일 수도 있다. 용어 "벤조디아제핀"은 중추 신경계를 억제할 수 있는 벤조디아제핀 및 벤조디아제핀의 유도체인 약물을 지칭한다. 벤조디아제핀은 알프라졸람, 브로마제팜, 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 디아제팜, 에스타졸람, 플루라제팜, 할라제팜, 케타졸람, 로라제팜, 니트라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성제로서 사용될 수 있는 벤조디아제핀 길항제는 플루마제닐 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0053] 용어 "바르비투레이트"는 바르비투르산 (2,4,6,-트리옥소헥사히드로피리미딘)으로부터 유래된 진정제-수면제 약물을 지칭한다. 바르비투레이트는 아모바르비탈, 아프로바르보탈, 부타바르비탈, 부탈비탈, 메토헥시탈, 메포바르비탈, 메타르비탈, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 세코바르비탈 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성제로서 사용될 수 있는 바르비투레이트 길항제는 암페타민 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0054] 용어 "각성제"는 암페타민 예컨대 텍스트로암페타민 수지 복합체, 텍스트로암페타민, 메스암페타민, 메틸페니데이트, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 및 용매화물 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성제로서 사용될 수 있는 각성제 길항제는 벤조디아제핀, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0055] 개시내용에 따른 투여 형태는 다양한 활성제 및 이들의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 제약상 허용되는 염은 무기산 염 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트 등; 유기산 염 예컨대 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말레에이트, 타르트레이트 등; 술포네이트 예컨대 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 등; 아미노산 염 예컨대 아르기네이트, 아스파르기네이트, 글루타메이트 등, 및 금속 염 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등; 알칼리 토금속 예컨대 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 유기아민 염 예컨대 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피롤린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디시클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0056] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료 유효한" 및 "유효량"은 원하는 치료 결과를 생성하는데 필요한 활성제의 양 또는 투여되는 속도를 지칭한다.

[0057] 용어 "의 치료" 및 "치료하는"은 병태의 중증도를 경감하기 위한 의도가 있는 활성제의 투여를 포함한다.

[0058] 용어 "의 예방" 및 "예방하는"은 활성제의 예방적 투여에 의한 병태의 개시의 회피를 포함한다.

[0059] 용어 "대상체"는 본원에 기재된 활성제 중 임의의 것을 사용한 치료에 대한 필요성을 시사하는 병태의 (임상적 또는 기타) 증세를 나타낸 인간 또는 동물을 지칭한다.

[0060] 본원에서 사용된 바와 같이, "젤" 또는 "젤 조성물"은 충전 물질을 캡슐화하는 소프트젤 캡슐의 젤을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 이들 용어는 또한 용어 "pH 의존성 젤 조성물"과 상호교환가능하다.

[0061] 본원에서 사용된 바와 같이, "통상적인 pH 의존성 중합체"는 상표명 EUDRAGIT®으로 입수가가능할 수 있는 아크릴산 및 메타크릴산 중합체 및 다른 통상적인 산 불용성 중합체, 예를 들어, 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체를 지칭하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 통상적인 산 불용성 중합체는, 비제한적으로, 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (하이퍼멜로스 아세테이트 숙시네이트), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 알긴산 염 예컨대 알긴산 나트륨 및 알긴산칼륨, 스테아르산, 및 셀락을 포함한다. 펙틴 및 펙틴 유도체는 통상적인 pH 의존성 중합체인 것으로 간주되지 않는다. 젤란 검 및 젤란 검 유도체는 통상적인 pH 의존성 중합체인 것으로 간주되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 pH 의존성 젤 조성물은 산 불용성 중합체를 포함하지 않는다. 다시 말해서, pH 의존성 젤 조성물 및 pH 의존성 소프트젤 캡슐에는 "통상적인 pH 의존성 중합체가 없거나 또는 실질적으로 없다".

- [0062] 본원에서 사용된 바와 같이, "없거나 또는 실질적으로 없는"은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1 wt% 미만, 약 0.5 wt% 미만, 약 0.25 wt% 미만, 약 0.1 wt% 미만, 약 0.05 wt% 미만, 약 0.01 wt% 미만, 또는 0 wt%의 상이 성분을 포함하는 조성물을 지칭한다.
- [0063] 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 wt%에 대한 모든 언급은 전체 조성물의 중량에 대한 성분의 중량을 지칭하며 또한 w/w로 지정될 수 있다.
- [0064] 본원에서 사용된 바와 같이, "충전 물질" 또는 "충전물"은 pH 의존성 캡슐 셀에 의해 캡슐화되고 적어도 1종의 활성제를 함유하는 조성물을 지칭한다.
- [0065] 본원에서 사용된 바와 같이, "지연 방출 캡슐" 또는 "지연 방출 소프트젤 캡슐" 또는 "pH 의존성 캡슐" 또는 "pH 의존성 소프트젤 캡슐"은 일단 충전 물질이 셀에 캡슐화되고, 캡슐이 건조된 경우 지연 또는 pH 의존성 특성을 갖는 캡슐을 지칭한다. 추가 가공 단계를 필요로 하지 않는다.
- [0066] 본원에서 사용된 바와 같이, "약 10"이 9 내지 11을 포함할 것이 되도록, "약"은 $\pm 10\%$ 의 변동 내에 있는 임의의 값을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 단수 표현은 달리 명시되지 않는 한 하나 이상을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "부형제"에 대한 언급은 단일 부형제 뿐만 아니라 둘 이상의 상이한 부형제의 혼합물 등을 포함한다.
- [0067] 본원에서 값의 범위의 언급은 단지 본원에서 달리 표시되지 않는 한, 범위 내에 속하는 각 개별 값을 개별적으로 지칭하는 속기 방법의 역할을 하기 위한 것이며, 각 개별 값은 본원에 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 표시되지 않거나 또는 문맥상 달리 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다.
- [0068] 본원에서 제공된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 특정 물질 및 방법을 예시하기 위한 것이며 범주에 제한을 두지 않는다. 명세서 내의 어떤 언어도 개시된 물질 및 방법의 실행에 필수적인 것으로 청구되지 않은 임의의 요소를 가리키는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0069] 제1 실시양태에 따라, pH 의존성 소프트젤 캡슐은 (a) 충전 물질 및 (b) pH 의존성 셀 조성물을 포함하며, 여기서 충전 물질은 적어도 1종의 활성제를 포함하고, pH 의존성 셀 조성물은 젤라틴, 젤란 검, 펙틴, 및 임의로 가소제 및/또는 텍스트로스를 포함한다. 바람직하게는, pH 의존성 셀 조성물에는 추가적인 pH 의존성 중합체 (예를 들어, 통상적인 pH 의존성 중합체)가 없거나 또는 실질적으로 없다.
- [0070] 적합한 충전 물질은 적어도 1종의 활성제를 포함하고 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 적어도 1종의 활성제 이외에, 적합한 충전 물질은 추가적인 충전 성분 예컨대 향미제, 감미제, 착색제, 충전제, 다른 제약상 허용되는 부형제, 또는 첨가제 예컨대 합성 염료 및 미네랄 산화물 중 적어도 1종을 포함할 수 있다. 활성제 및 제약상 허용되는 부형제의 적합한 양은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0071] 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중의 젤라틴은 단독으로 또는 조합으로 사용되는 타입 A 젤라틴, 타입 B 젤라틴, 하이드 또는 스킨 젤라틴 (예를 들어, 송아지 스킨, 돼지 스킨) 및/또는 뼈 젤라틴 (예를 들어, 송아지 뼈, 돼지 뼈)을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 젤라틴은 250 블룸(Bloom) 젤라틴이다. 또 다른 실시양태에서, 하나의 유형의 젤라틴만 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 젤라틴은 적어도 두 유형의 젤라틴의 조합이다. 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중의 젤라틴의 양은 건조 캡슐 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 30 wt% 내지 약 85 wt%, 약 30 wt% 내지 약 75 wt%, 약 30 wt% 내지 약 65 wt%, 약 30 wt% 내지 약 55 wt%, 약 30 wt% 내지 약 40 wt%, 약 40 wt% 내지 약 80 wt%, 약 45 wt% 내지 약 75 wt%, 또는 약 50 wt% 내지 약 70 wt%, 또는 그 안의 임의의 단일 값 또는 하위범위이다.
- [0072] 한 실시양태에서, pH 의존성 캡슐 셀 조성물은 텍스트로스를 포함한다. 실시양태에서, pH 의존성 캡슐 셀 조성물 중의 텍스트로스의 양은 건조 캡슐 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.001 wt% 내지 약 1.0 wt%, 약 0.002 wt% 내지 약 0.008 wt%, 약 0.005 wt% 또는 약 0.01 wt% 내지 약 2 wt% 또는 약 4 wt%, 약 0.1 wt% 또는 약 0.15 wt% 내지 약 3 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 1 wt%, 약 0.1 또는 약 0.15 wt% 또는 약 0.2 wt% 또는 약 0.25 wt% 내지 약 2 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 0.2 wt%, 또는 약 0.1 wt% 내지 약 0.4 wt%, 또는 그 안의 임의의 단일 값 또는 하위범위이다. 텍스트로스는 셀 조성물의 젤 강도에서의 잠재적인 감소를 완화하기 위해 지연 방출 캡슐 셀에 첨가될 수 있다. pH 의존성 셀 조성물 중의 텍스트로스의 농도는 셀 조성물의 젤 강도를 개선하는 유효량일 수 있지만, 캡슐의 밀봉, 캡슐 또는 셀 조성물의 제조성, 또는 소프트젤 성능을 방해할 정도로 높지 않다.

- [0073] 일부 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 펙틴, 예를 들어 저 메톡실 펙틴을 포함할 수 있다. 실시양태에서, 펙틴은 50보다 낮은 에스테르화도를 갖는 저 메틸에스테르 (LM) 펙틴이다. 일부 실시양태에서, 펙틴은 아마이드화 펙틴이다. 다른 실시양태에서, 저 메톡실 (LM) 펙틴은 비-아미드화 펙틴이다. 특정 실시양태에서, 펙틴은 아마이드화 펙틴 및 비-아미드화 펙틴의 조합이다. 펙틴의 첨가는 투여 형태의 pH 의존성 성질에 기여한다.
- [0074] 투여 형태에서의 너무 많은 펙틴은 소프트젤 캡슐의 젤 강도를 감소시킬 수 있고 이것은 결과적으로 소프트젤 캡슐의 밀봉성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. pH 의존성 셀 조성물에서의 너무 많은 펙틴은 또한 셀 조성물의 점도를 증가시켜, 제조 관점에서 가공하는 것을 어렵게 또는 불가능하게 만들 수 있다.
- [0075] 따라서, 자연 방출 투여 형태를 형성하기에 충분히 높고 동시에 셀 조성물의 젤 강도에서의 감소를 완화하고 셀 조성물의 점도 증가를 완화하기에 충분히 낮은 농도로 펙틴을 투여 형태에 첨가할 수 있다.
- [0076] 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중의 펙틴의 양은 건조 캡슐 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 2 wt% 내지 약 20 wt%, 약 3 wt% 내지 약 15 wt%, 약 3 wt% 내지 약 5.5 wt%, 약 4 wt% 내지 약 11 wt%, 약 7 wt% 내지 약 12 wt%, 약 8 wt% 내지 약 13 wt%, 또는 약 5 wt% 내지 약 10 wt%, 또는 그 안의 임의의 단일 값 또는 하위범위이다.
- [0077] pH 의존성 셀 조성물에 혼입된 펙틴의 에스테르화도는 약 50% 미만일 수 있거나, 또는 약 10% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 40%, 또는 약 25% 내지 약 35%의 범위일 수 있다. 또한, 펙틴은 아마이드화 또는 비-아미드화될 수 있다.
- [0078] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 pH 의존성 셀 조성물 중 임의의 것은 젤란 검을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 펙틴 대 젤란 검의 중량비는 약 1:10 내지 약 50:1; 약 1:5 내지 약 40:1; 약 1:1 내지 약 25:1 또는 약 10:1 내지 약 24:1이다. 특정 실시양태에서, 펙틴 대 젤란 검의 비는 셀 조성물에 대한 표적 pH 의존성 용해/붕해 프로파일을 달성하도록 조정될 수 있다.
- [0079] 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중의 젤란 검의 양은 건조 캡슐 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1 wt% 내지 약 10 wt%, 약 0.2 wt% 내지 약 8 wt%, 약 0.4 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.05 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%, 약 0.2 wt% 내지 약 0.8 wt%, 또는 약 0.3 wt% 내지 약 0.7 wt%, 또는 그 안의 임의의 단일 값 또는 하위범위이다.
- [0080] 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중의 가소제는 글리세롤, 소르비톨, 및 그의 조합을 포함할 수 있다. 다른 적합한 가소제는 당 알콜 가소제 예컨대 이소말트, 말티톨, 자일리톨, 에리트리톨, 아도니톨, 돌시톨, 펜타에리트리톨, 또는 만니톨; 또는 폴리올 가소제 예컨대 디글리세린, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌글리콜, 테트라에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 최대 10,000 MW, 네오펜틸 글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3-프로판디올, 2-메틸-1,3-프로판디올, 트리메틸올프로판, 폴리에테르 폴리올, 에탄올 아민; 및 그의 혼합물을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 다른 예시적인 가소제는, 비제한적으로, 저분자량 중합체, 올리고머, 공중합체, 오일, 작은 유기 분자, 지방족 히드록실을 갖는 저분자량 폴리올, 에스테르형 가소제, 글리콜 에테르, 폴리(프로필렌 글리콜), 다블록 중합체, 단일 블록 중합체, 시트레이트 에스테르형 가소제, 및 트리아세틴을 또한 포함할 수 있다. 이러한 가소제는 1,2-부틸렌 글리콜, 2,3-부틸렌 글리콜, 스티렌 글리콜, 모노프로필렌 글리콜 모노이소프로필 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 소르비톨 락테이트, 에틸 락테이트, 부틸 락테이트, 에틸 글리콜 레이트, 디부틸 세바케이트, 아세틸트리부틸시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 80, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트 및 알릴 글리콜레이트, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0081] 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 중의 가소제의 양은 건조 캡슐 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 약 15 wt% 내지 약 45 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 약 18 wt% 내지 약 45 wt%, 약 18 wt% 내지 약 42 wt%, 약 20 wt% 내지 약 35 wt%, 또는 약 25 wt% 내지 약 30 wt%, 또는 그 안의 임의의 단일 값 또는 하위범위이다.
- [0082] 특정 실시양태에서, 다양한 성분 (예를 들어, 펙틴, 텍스트로스, 젤라틴, 젤란 검, 가소제)의 양 및 다양한 성분의 비는 다양한 pH 범위에 걸쳐 소프트젤 캡슐의 용해 및/또는 붕해 특성을 제어하도록 조정된다.
- [0083] 예를 들면, pH 의존성 셀 조성물 중의 젤라틴 대 펙틴 w:w 비는 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 또는 약 9:1 중 임의의 것 내지 약 10:1, 약 11:1, 약 12:1, 약 13:1, 약 14:1, 약 15:1, 약 16:1, 약 17:1, 약 18:1, 약 19:1, 또는 약 20:1 중 임의의 것의 범위, 또는 그 안의 임의의 하위범위 또는 단

일 값일 수 있다. 특정 실시양태에서, 더 낮은 젤라틴 대 펙틴 w:w 비는 산성 매질 (예를 들어, 임의로 펩신이 있는 0.1 N HCl)에서 보다 안정한 (용해된다고 하더라도 더 느리게 용해되는) pH 의존성 셀 조성물을 제공하고, 한편 더 높은 젤라틴 대 펙틴 w:w 비는 산성 매질 (예를 들어, 임의로 펩신이 있는 0.1 N HCl)에서 덜 안정한 (더 빠르게 용해되는) pH 의존성 셀 조성물을 제공한다. 젤라틴 대 펙틴 w:w 비는 본원에 기재된 바와 같은 특정 pH에서 소프트젤 캡슐에 대해 특정 용해 시간을 달성하도록 조정될 수 있다.

[0084] pH 의존성 셀 조성물 중의 젤라틴 대 가소제 w:w 비는 특정 캡슐 경도 수준을 달성하도록 또한 조정될 수 있고 약 5:1 내지 약 1:5, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 3:1 내지 약 1:3, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 1:1의 범위, 또는 그 안의 임의의 단일 비 값 또는 하위범위일 수 있다.

[0085] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 pH 의존성 셀 조성물은 약 5 N, 약 6 N, 약 7 N, 약 8 N, 약 9 N, 또는 약 10 N 중 임의의 것 내지 약 11 N, 약 12 N, 약 13 N, 약 14 N, 또는 약 15 N 중 임의의 것 범위의 경도를 가질 수 있다. 캡슐 경도는 경도 시험기를 사용하여 결정된다. 캡슐 2.0 mm 변형을 일으키는데 필요한 뉴턴 단위의 힘을 캡슐 경도로서 정의한다.

[0086] 특정 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 약 20,000 cPs, 약 30,000 cPs, 약 40,000 cPs, 약 50,000 cPs, 약 60,000 cPs, 또는 약 70,000 cPs 중 임의의 것 내지 약 80,000 cPs, 약 90,000 cPs, 약 100,000 cPs, 약 110,000 cPs, 약 120,000 cPs, 약 130,000 cPs, 약 140,000 cPs, 또는 약 150,000 cPs 중 임의의 것의 범위, 또는 그 안의 임의의 하위범위 또는 단일 값의 점도를 가질 수 있다. 한 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 약 100,000 cPs 내지 약 130,000 cPs, 또는 약 110,000 cPs 내지 약 125,000 cPs, 또는 약 115,000 cPs, 또는 약 120,000 cPs 범위의 점도를 갖는다. 점도는 60°C에서 레오미터를 사용하여 측정된다. (예를 들어, 본원에 기재된 pH 의존성 셀 조성물 중 임의의 것의) 젤 덩어리 샘플을 60°C에서 유지되는, 레오미터의 플랫폼 상에 로딩한다. 고정된 전단 속도를 제공하기 위해 디스크는 특정 속도로 회전한다. 전단 응력 및 전단 속도를 측정함으로써 점도가 얻어진다.

[0087] 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 및 pH 의존성 소프트젤 캡슐에는 통상적인 pH 의존성 중합체가 없거나 또는 실질적으로 없을 수 있고/있거나 소프트젤 셀 위에 pH 의존성 오버코트가 없을 수 있다.

[0088] 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 및 pH 의존성 소프트젤 캡슐은 2가 양이온 염, 예컨대 Ca^{++} (예를 들어, CaCl_2) 또는 Mg^{++} (예를 들어, MgCl_2)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 및 pH 의존성 소프트젤 캡슐에는 2가 양이온 염, 예컨대 Ca^{++} (예를 들어, CaCl_2) 또는 Mg^{++} (예를 들어, MgCl_2)가 없거나 또는 실질적으로 없을 수 있다. 추가 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 다른 성분에 존재할 수 있는 2가 양이온 염의 양 이외에 2가 양이온 염, 예컨대 Ca^{++} (예를 들어, CaCl_2) 또는 Mg^{++} (예를 들어, MgCl_2)의 첨가 단계를 포함하지 않을 수 있다.

[0089] 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물은 추가적인 제제 예컨대 착색제, 향미제, 감미제, 충전제, 항산화제, 희석제, pH 개질제 또는 다른 제약상 허용되는 부형제 또는 첨가제 예컨대 합성 염료 및 미네랄 산화물을 임의로 포함할 수 있다.

[0090] 예시적인 적합한 착색제는 예를 들어, 백색, 흑색, 황색, 청색, 녹색, 분홍색, 적색, 주황색, 보라색, 남색, 및 갈색과 같은 색상을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 구체적 실시양태에서, 투여 형태의 색상은 그 안에 함유된 내용물 (예를 들어, 1종 이상의 활성 성분)을 나타낼 수 있다.

[0091] 예시적인 적합한 향미제는 종종 에탄올 또는 물과 같은 용매를 사용함으로써, 원료, 예를 들어 동물 또는 식물 재료의 일부를 추출하는 것에 의해 수득된 "향미 추출물"; 꽃, 열매, 뿌리 등으로부터 또는 전체 식물로부터 에센셜 오일을 추출하는 것에 의해 수득된 천연 에센스를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0092] 투여 형태에 있을 수 있는 추가의 예시적인 향미제는 멘톨, 스피어민트 및 계피와 같은 구취 청향 화합물, 커피콩, 과일 향미 (예를 들어, 체리, 오렌지, 포도 등)와 같은 다른 향미 또는 향료, 특히 경구 위생에 사용되는 것들, 뿐만 아니라 4급 암모늄 염기와 같은 치과 및 경구 세정에 사용되는 활성물을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 향미의 효과는 타르타르산, 시트르산, 바닐린 등과 같은 향미 증진제를 사용하여 증진될 수 있다.

[0093] 예시적인 감미제는 1종 이상의 인공 감미료, 1종 이상의 천연 감미료, 또는 그의 조합을 포함할 수 있으나 이에

제한되지는 않는다. 인공 감미료는, 예를 들어, 아세설팜 및 칼륨 염과 같은 그의 다양한 염 (Sunett®로서 입수가능함), 알리탐, 아스파탐 (NutraSweet® 및 Equal®로서 입수가능함), 아스파탐-아세설팜의 염 (Twinsweet®로서 입수가능함), 네오헥스페리딘 디히드로칼콘, 나린진 디히드로칼콘, 디히드로칼콘 화합물, 네오탐, 소듐 시클라메이트, 사카린 및 나트륨 염과 같은 그의 다양한 염 (Sweet 'N Low®로서 입수가능함), 스테비아, 수크랄로스과 같은 수크로스의 클로로 유도체 (Kaltame® 및 Splenda®로서 입수가능함), 및 모그로사이드를 포함한다. 천연 감미료는, 예를 들어, 글루코스, 텍스트로스, 전화 당, 프룩토스, 수크로스, 글리시리진; 모노암모늄 글리시리지네이트 (상표명 MagnaSweet®로 판매됨); 스테비아 레바우디아나(Stevia rebaudiana) (스테비오사이드(Stevioside)), 로 한 귀(Lo Han Kuo)와 같은 천연 고강도 감미료, 폴리올 예컨대 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리트리톨 등을 포함한다.

[0094] 일부 실시양태에서, pH 의존성 셀 조성물 및/또는 pH 의존성 소프트젤 캡슐은 USP 봉해 장치에서 수행된 봉해 시험으로 시험할 수 있다. 이와 같은 실시양태에 따른 pH 의존성 소프트젤 캡슐은 산성 매질 (예를 들어, 생물학적, 인공적 또는 시뮬레이션된 위액, 예컨대 임의로 펩신이 있는 pH 1.2 (0.1 N HCl), 또는 pH 2.0, 또는 pH 3.0, 또는 pH 4.0, 또는 pH 5.0, 또는 그 안의 임의의 하위범위 또는 단일 pH 값)에서, 적어도 약 15분, 적어도 약 30분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 4시간, 또는 적어도 약 5시간 동안 무손상으로 남아 있을 수 있고, 생물학적, 인공적 또는 시뮬레이션된 장액 (예를 들어, 임의로 판크레아틴의 존재 하의 pH 6.8 인산염 완충액, 또는 더 높은 pH 예컨대 pH 7, pH 8, 또는 pH 8.4)에서 약 120분 이하, 약 60분 이하, 약 30분 이하, 약 20분 이하, 약 10분 이하, 또는 약 5분 이하 내 봉해될 수 있다.

[0095] 일부 실시양태에서, 봉해 시험 (산 단계 및 완충액 단계에서 단계적으로)은 약 420분, 약 360분, 약 300분, 약 240분, 약 180분, 약 150분, 약 120분, 약 105분, 약 90분, 약 75분, 약 60분, 약 45분, 약 30분, 약 15분, 약 10분, 또는 약 5분 동안 수행될 수 있다.

[0096] 충전 물질의 캡슐화는 임의의 통상적인 방식으로 성취될 수 있다. 예로서, 회전식 다이 캡슐화가 사용될 수 있다.

[0097] 실시양태에 따라, pH 의존성 소프트젤 캡슐은 (a) 충전 물질을 제조하는 단계이며, 상기 충전 물질은 적어도 1종의 활성제를 포함하는 것인 단계; 및 (b) pH 의존성 셀 조성물에 단계 (a)의 충전 물질을 캡슐화하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된다. 이 공정에서 충전 물질을 캡슐화하는 셀 조성물은, 상기 기재된 용해 프로파일 중 임의의 것 및/또는 조성물 중 임의의 것을 가질 수 있다.

[0098] 단계 (b)에 따른 캡슐화 공정은, 예를 들어, 젤라틴, 젤란 검, 펙틴 및 임의로 가소제 및/또는 텍스트로스를 부가혼합하여 습윤 젤 덩어리를 형성하는 것에 의해 pH 의존성 셀 조성물을 제조하는 하위단계를 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 여기서 pH 의존성 셀 조성물에는 추가적인 pH 의존성 중합체 (예컨대 통상적인 pH 의존성 합성 중합체)가 없거나 또는 실질적으로 없다.

[0099] 일부 실시양태에서, 습윤 젤 덩어리 중의 다양한 성분의 농도는 (a) 약 20 wt% 내지 약 60 wt%, 약 25 wt% 내지 약 55 wt%, 또는 약 27 wt% 내지 약 45 wt%의 젤라틴, (b) 약 0.01 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 5 wt%, 또는 약 0.1 wt% 내지 약 0.5 wt%의 젤란 검, (c) 약 1 wt% 내지 약 10 wt%, 약 2 wt% 내지 약 10 wt%, 또는 약 3 wt% 내지 약 8 wt%의 펙틴 예컨대 저 메톡실 펙틴, (d) 약 5 wt% 내지 약 40 wt%, 약 8 wt% 내지 약 35 wt%, 또는 약 10 wt% 내지 약 32 wt%의 가소제, 및 임의로 (e) 약 0.01 wt% 내지 약 4 wt%, 약 0.01 wt% 내지 약 3 wt%, 또는 약 0.01 wt% 내지 약 2.5 wt%의 텍스트로스일 수 있으며, 모든 wt%는 습윤 젤 덩어리의 총 중량을 기준으로 하고 여기서 100 wt.%에 도달하기 위한 나머지 분량은 물이다.

[0100] 특정 실시양태에서, 공정은 습윤 젤 덩어리로부터 셀 조성물 리본을 형성하는 것을 추가로 포함할 수 있다. pH 의존성 셀 조성물의 리본 두께 (예를 들어 회전식 다이 캡슐화 동안 사용된 바와 같음)는 또한 최종 지연 방출 소프트젤 캡슐의 pH 의존성 용해 프로파일을 제어하도록 조정될 수 있다. pH 의존성 셀 조성물의 리본 두께는, 비제한적으로, 약 0.02 인치, 약 0.022 인치, 약 0.024 인치, 약 0.026 인치, 약 0.028 인치, 또는 약 0.030 인치 중 임의의 것 내지 약 0.032 인치, 약 0.034 인치, 약 0.036 인치, 약 0.038 인치, 약 0.04 인치, 약 0.042 인치, 약 0.044 인치, 또는 약 0.050 인치 중 임의의 것의 범위 또는 그 안의 임의의 하위범위 또는 단일 값일 수 있다.

[0101] 특정 실시양태에서, pH 의존성 소프트젤 캡슐 (예를 들어, 캡슐화 후)은 건조 및 임의로 경화될 수 있다. 소프트젤 캡슐의 경화는 약 25°C 내지 약 75°C, 약 25°C 내지 약 70°C, 약 30°C 내지 약 60°C, 또는 약 35°C 내지 50°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 경화 온도는 소프트젤 캡슐의 지연 방출 특성을 증진시킬 만큼 충분히

높아야 하지만 소프트젤 캡슐을 용융시킬 정도로 높진 않아야 한다.

- [0102] 공정에 포함되는 경우 경화의 지속시간은 약 12시간 내지 약 168시간, 약 18시간 내지 약 120시간, 약 24시간 내지 약 72시간, 약 24시간, 약 48시간, 약 72시간의 범위, 또는 그 안의 임의의 하위범위 또는 단일 값일 수 있다. 실시양태에서, 소프트젤 캡슐의 경화는 약 40 °C의 온도에서 약 24시간 동안 수행될 수 있다. 실시양태에서, 소프트젤 캡슐의 경화는 약 40°C의 온도에서 약 48시간 동안 수행될 수 있다. 실시양태에서, 소프트젤 캡슐의 경화는 약 40°C의 온도에서 약 72시간 동안 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 경화는 공기 중에서 (질소 또는 산소의 함량 또는 습도에 대한 임의의 특정 제어 없이) 발생할 수 있다. 특정 실시양태에서, 경화는 불활성 조건 하에 (예를 들어, 질소에서) 발생할 수 있다.
- [0103] 실시양태에서, pH 의존성 소프트젤 캡슐을 제조하는 공정은 a) 본원에 기재된 충전 물질 중 임의의 것을 제조하는 것; b) 본원에 기재된 pH 의존성 젤 조성물 중 임의의 것에 단계 a)로부터의 충전 물질을 캡슐화하는 것 (예를 들어, 회전식 다이 캡슐화를 통해); c) 캡슐화된 pH 의존성 소프트젤 캡슐을 건조시키는 것 (예를 들어, 텀블 건조, 또는 텀블링 없이 바스켓에서 규칙적인 건조에 의해); 및 임의로 d) 본원에 기재된 경화 조건 중 임의의 것에 따라 pH 의존성 소프트젤 캡슐을 경화시키는 것을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진다.
- [0104] 특정 실시양태에서, 건조는 약 5% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 15% 내지 약 25%의 상대 습도에서 약 10°C 내지 약 50°C, 약 15°C 내지 약 40°C, 또는 약 20°C 내지 약 35°C에서 수행된다.
- [0105] 특정 실시양태에서, 건조 및 경화에 대한 언급은 여기서 구별되어야 한다. 본원에 기재된 지연 방출 소프트젤 캡슐을 건조시키는 목적은 캡슐화 직후 지연 방출 소프트젤 캡슐로부터 과잉 물을 제거하는 것이다. 그래서, 캡슐은 물리적으로 안정할 것이다. 본원에 기재된 지연 방출 소프트젤 캡슐을 경화시키는 목적은 지연 방출 소프트젤 캡슐의 지연 방출 특성을 증진시키는 것이다. 따라서, 건조 단계의 존재는 경화 단계와 동일하지 않고, 유사하게 경화 단계의 존재는 건조 단계와 동일하지 않다.
- [0106] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 pH 의존성 젤 조성물을 갖는 지연 방출 소프트젤 캡슐은 화학적으로 및 물리적으로 안정하다.
- [0107] 예를 들면, 이들의 안정성은 저장 전 지연 방출 소프트젤 캡슐의 용해/붕해 프로파일에 대한 (예를 들어, 주위 온도에서부터 40°C 및 75% 상대 습도로 변화하는 조건에서 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 또는 약 18개월 동안) 저장 후 지연 방출 소프트젤 캡슐의 pH 의존성 용해/붕해 프로파일의 유사성에 의해 입증될 수 있다. 특정 실시양태에서, 지연 방출 소프트젤 캡슐의 pH 의존성 용해/붕해 프로파일은 저장 전 지연 방출 소프트젤 캡슐의 pH 의존성 용해/붕해 프로파일과 비교하여 최대 18개월, 최대 12개월, 최대 6개월, 최대 3개월, 또는 최대 1개월 동안 (주위 조건에서 또는 40°C 및 75% 상대 습도의 응력이 가해진 조건에서 이들 지속시간 중 임의의 시간 동안) 저장 후, 실질적으로 유사하다 (또는 사양 내에 있다).
- [0108] 용어 "실질적으로 유사한"은 상응하는 비교 값의 약 30% 이내, 약 25% 이내, 약 20% 이내, 약 15% 이내, 약 10% 이내, 약 5% 이내, 또는 약 1% 이내인 특정 값을 지칭할 수 있다. 백분율은 비교 값의 역면가를 기준으로 계산된다. 예를 들면, 27분 내지 33분의 용해 시간 범위는 30분의 비교 용해 시간의 10% 이내로 간주될 수 있다.
- [0109] 실시양태에서, 완성된 투여 형태의 pH 의존성 젤 조성물은 (a) 젤라틴, (b) 젤란 검, (c) 펙틴 예컨대 저 메톡실 펙틴, (d) 가소제, 및 임의로 (e) 텍스트로스를 포함한다.
- [0110] 실시양태에서, 완성된 투여 형태의 pH 의존성 젤 조성물은 (a) 젤라틴, (b) 젤란 검, (c) 펙틴 예컨대 저 메톡실 펙틴, (d) 가소제, 및 임의로 (e) 텍스트로스로 본질적으로 이루어진다.
- [0111] 실시양태에서, pH 의존성 젤 조성물은 (a) 젤라틴, (b) 젤란 검, (c) 펙틴 예컨대 저 메톡실 펙틴, (d) 가소제, 및 임의로 (e) 텍스트로스로 이루어진다.
- [0112] 실시양태에서, 완성된 투여 형태의 pH 의존성 젤 조성물은 (a) 약 30 wt% 내지 약 85 wt%, 약 30 wt% 내지 약 75 wt%, 약 30 wt% 내지 약 65 wt%, 약 30 wt% 내지 약 55 wt%, 약 30 wt% 내지 약 40 wt%, 약 40 wt% 내지 약 80 wt%, 약 45 wt% 내지 약 65 wt%, 약 45 wt% 내지 약 75 wt%, 또는 약 50 wt% 내지 약 70 wt%의 젤라틴, (b) 약 0.01 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.01 wt% 내지 약 2 wt% 또는 약 4 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%, 약 0.01 wt% 내지 약 0.1 wt%, 약 0.05 wt% 내지 약 0.5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 0.2 wt%

의 텍스트로스, (c) 약 2 wt% 내지 약 20 wt%, 약 3 wt% 내지 약 15 wt%, 약 7 wt% 내지 약 15 wt%, 약 3 wt% 내지 약 5.5 wt%, 또는 약 7 wt% 내지 약 12 wt%의 펙틴 예컨대 저 메톡실 펙틴, (d) 약 0.1 wt% 내지 약 10 wt%, 약 0.2 wt% 내지 약 8 wt%, 약 0.4 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.05 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%의 젤란 검 및 (e) 약 15 wt% 내지 약 45 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 약 20 wt% 내지 약 35 wt%, 또는 약 25 wt% 내지 약 30 wt%의 가소제를 포함한다. 모든 wt%는 건조 pH 의존성 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0113] 실시양태에서, 완성된 투여 형태의 pH 의존성 셀 조성물은 (a) 약 30 wt% 내지 약 85 wt%, 약 30 wt% 내지 약 75 wt%, 약 30 wt% 내지 약 65 wt%, 약 30 wt% 내지 약 55 wt%, 약 30 wt% 내지 약 40 wt%, 약 40 wt% 내지 약 80 wt%, 약 45 wt% 내지 약 65 wt%, 약 45 wt% 내지 약 75 wt%, 또는 약 50 wt% 내지 약 70 wt%의 젤라틴, (b) 약 0.01 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.01 wt% 내지 약 2 wt% 또는 약 4 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%, 약 0.01 wt% 내지 약 0.1 wt%, 약 0.05 wt% 내지 약 0.5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 0.2 wt%의 텍스트로스, (c) 약 2 wt% 내지 약 20 wt%, 약 3 wt% 내지 약 15 wt%, 약 7 wt% 내지 약 15 wt%, 약 3 wt% 내지 약 5.5 wt%, 또는 약 7 wt% 내지 약 12 wt%의 펙틴 예컨대 저 메톡실 펙틴, (d) 약 0.1 wt% 내지 약 10 wt%, 약 0.2 wt% 내지 약 8 wt%, 약 0.4 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.05 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%의 젤란 검 및 (e) 약 15 wt% 내지 약 45 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 약 20 wt% 내지 약 35 wt%, 또는 약 25 wt% 내지 약 30 wt%의 가소제로 본질적으로 이루어진다. 모든 wt%는 건조 pH 의존성 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0114] 실시양태에서, 완성된 투여 형태의 pH 의존성 셀 조성물은 (a) 약 30 wt% 내지 약 85 wt%, 약 30 wt% 내지 약 75 wt%, 약 30 wt% 내지 약 65 wt%, 약 30 wt% 내지 약 55 wt%, 약 30 wt% 내지 약 40 wt%, 약 40 wt% 내지 약 80 wt%, 약 45 wt% 내지 약 65 wt%, 약 45 wt% 내지 약 75 wt%, 또는 약 50 wt% 내지 약 70 wt%의 젤라틴, (b) 약 0.01 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.01 wt% 내지 약 2 wt% 또는 약 4 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%, 약 0.01 wt% 내지 약 0.1 wt%, 약 0.05 wt% 내지 약 0.5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 0.2 wt%의 텍스트로스, (c) 약 2 wt% 내지 약 20 wt%, 약 3 wt% 내지 약 15 wt%, 약 7 wt% 내지 약 15 wt%, 약 3 wt% 내지 약 5.5 wt%, 또는 약 7 wt% 내지 약 12 wt%의 펙틴 예컨대 저 메톡실 펙틴, (d) 약 0.1 wt% 내지 약 10 wt%, 약 0.2 wt% 내지 약 8 wt%, 약 0.4 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.05 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 3 wt%, 또는 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt%의 젤란 검 및 (e) 약 15 wt% 내지 약 45 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 약 20 wt% 내지 약 35 wt%, 또는 약 25 wt% 내지 약 30 wt%의 가소제로 이루어진다. 모든 wt%는 건조 pH 의존성 셀 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0115] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 약 1.2 내지 약 8.4 범위의 pH (예를 들어, pH 1.2, pH 2.0, pH 3.0, pH 4.0, pH 5.0, pH 6.0, pH 6.8, pH 7.0, pH 8.0, pH 8.4, 또는 그 안의 임의의 하위범위 또는 단일 pH 값 중 하나 이상)에서 표적 pH 의존성 용해 프로파일을 달성하도록 셀 조성물 중의 젤라틴, 펙틴, 및 젤란 검 (및 임의로 존재하는 경우 텍스트로스 및/또는 가소제) 중 적어도 1종의 양을 조절함으로써 본원에 기재된 지연 방출 소프트젤 캡슐 중 임의의 것의 pH 의존성 용해 프로파일을 조정하는 방법에 관한 것이다.

[0116] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 병태의 치료, 예방 또는 호전을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 지연 방출 소프트젤 캡슐 (상기 병태를 치료, 예방 또는 호전시킬 수 있는 활성제를 함유함) 중 임의의 것을 투여함으로써 병태를 치료, 예방 또는 호전시키는 방법에 관한 것이다.

[0117] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은, 대상체에게 본원에 기재된 지연 방출 소프트젤 캡슐 중 임의의 것을 투여함으로써 위장관 내의 표적 위치 (예를 들어, 결장, 십이지장, 소장 및 대장, 또는 공장)에 활성제를 전달하는 방법이며, 여기서 지연 방출 소프트젤 캡슐의 셀 조성물은 표적 위치의 pH에서 최대 약 120분 내, 최대 약 90분 내, 최대 약 60분 내, 최대 약 30분 내, 또는 최대 약 15분 내 용해/붕해되고, 지연 방출 소프트젤 캡슐의 셀 조성물은 표적 위치의 pH보다 더 낮은 pH에서 최대 약 120분 내, 최대 약 90분 내, 최대 약 60분 내, 최대 약 30분 내, 또는 최대 약 15분 내 용해/붕해되지 않거나 또는 실질적으로 용해/붕해되지 않는 것인 방법에 관한 것이다.

[0118] <실시예>

[0119] 본 발명의 구체적 실시양태는 이제 하기 실시예를 참조하여 설명될 것이다. 이들 실시예는 본 발명을 예시하는 것을 통해서만 개시되고 어떤 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다.

[0120] 다양한 pH 조건에서 지연 방출 소프트젤 캡슐의 용해 연구의 요약

[0121] 단독의 펙틴과 젤라틴으로 제조된 펙틴 기반 지연 방출 소프트젤 캡슐은 표준 시험관내 장용 시험인 pH 2.0 이하에서만 장기간 (120분) 동안 무손상인 채로 있을 수 있었다. pH 3.0 이상의 매질이 적용되는 경우, 펙틴 기반 소프트젤 캡슐은 5 - 7분 내 파열되고 완전히 용해되며 급속 방출 캡슐이 되었다 (표 1A). 이는 인간 식이에 기인한 pH 변동으로 인해 인간의 상부 위장관에서 소프트젤 캡슐의 조기 파열을 초래할 수 있다. 소프트젤 캡슐의 조기 파열은 환자에게 바람직하지 않은 부작용을 유발할 수 있고 특정 약물 제품의 생체이용률을 감소시킬 수 있다. 시험은 인산염 완충액을 사용하여 pH 1.2, 2.0, 3.0, 4.0 및 5.0으로 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml, 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 수행되었다. 2시간 후, 250 ml 인산염 완충액을 첨가하여 pH를 6.8로 조절한다.

표 1A. 단독의 펙틴을 함유하는 지연 방출 소프트젤 캡슐의 용해 결과

로트 번호	펙틴	텍스트로스	젤란 검	상이한 pH 값 (0.1N HCl + 0.2M 인산나트륨)				
				용해 조건	pH=2	pH=3	pH=4	pH=5
19MC-03	있음	있음	없음	산성 매질	파열 없음	7분	6분	--
				완충액 pH 6.8	4분	N/A	N/A	--

[0122]

[0123] 로트 번호 19MC-03의 셀 조성은 표 1B에 요약되어 있다.

표 1B - 로트 번호 19MC-03에 대한 셀 조성

번호	성분	조성
		Wt. %
1	펙틴 (아미드화)	4.0 - 12.0
2	젤라틴	40.0 - 65.0
3	가소제	10.0 - 40.0
4	물	6.0 - 15.0
5	텍스트로스	0.01 - 5.0
6	총	100.00

[0124]

[0125] 본 발명으로 인해, 펙틴 젤 덩어리 (표 2A 습윤 덩어리; 표 2B 건조 캡슐 셀 조성물)에 젤란 검이 첨가되는 경우, 생성된 지연 방출 소프트젤 캡슐은 최대 pH 3.0의 매질에서 120분 동안 무손상인 채로 있었고, pH 3 내지 5의 매질에서는 60분 동안 무손상인 채로 있었다 (표 3). 지연 방출 소프트젤 캡슐에 대한 이와 같은 보다 폭넓은 범위의 pH 내용성(tolerability)은 소프트젤 캡슐이 위장을 무손상으로 통과하고 약물을 장에서 방출하여 표적 위치에서 의도된 치료 유익을 달성하는 것, 약물의 조기 방출과 연관된 부작용을 예방 또는 최소화하는 것, 및 예를 들어 환자의 식이 변동으로 인해 상부 위장관에서 발생할 수 있는 저 pH로부터 활성제를 보호하는 것을 가능하게 한다. 건조 셀 조성물 중의 펙틴 대 젤란 검 중량비는 10:1 내지 24:1 범위였다.

표 2A - 로트 번호 19MC-19의 습윤 젤 덩어리 조성

성분	백분율
	Wt. %
펙틴 (비-아미드화 및 아미드화 펙틴)	3.0 - 8.0
젤란 검	0.1 - 5.0
젤라틴	27.0 - 45.0
가소제	10.0 - 32.0
물	20.0 - 48.0
텍스트로스	0.01 - 2.5
총	100.00

[0126]

표 2B - 로트 번호 19MC-19의 건조 캡슐 쉘 조성

성분	백분율
	Wt. %
펙틴 (비-아미드화 및 아미드화 펙틴)	5.2 - 15.5
젤란 검	0.4 - 5.0
젤라틴	48.0 - 65.0
가소제	21.0 - 46.0
물	6.0 - 15.0
텍스트로스	0.05 - 4.7
총	100.00

[0127]

표 3. 표 2A 및 2B에 따른 펙틴 및 젤란 검을 함유하는 지연 방출 소프트젤 캡슐의 용해 결과

로트 번호	펙틴	텍스트로스	젤란 검	상이한 pH 값 (0.1N HCl + 0.2M 인산나트륨)				
				용해 조건	pH=2	pH=3	pH=4	pH=5
19MC-19	있음	있음	있음	산성 매질	파열 없음	파열 없음	60분	60분
				완충액 pH 6.8	8분	19분	N/A	N/A

[0128]

[0129]

표 2B의 쉘 조성을 갖는 본 발명 안정성 샘플을 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월로 저장하였다. 표 4의 쉘 조성을 갖는 비교 안정성 샘플을 또한 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월로 저장하였다. 비교 및 본 발명 안정성 샘플에 대해 pH 5에서 펩신의 첨가와 함께 및 펩신의 첨가 없이 용해 시험을 수행하였다. 용해 시험의 결과는 하기 표 5에 요약되어 있다. 시험은 인산염 완충액을 사용하여 pH 5.0으로 조절된, 펩신이 있는 (그와 같이 표시된 경우), 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml, 100 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 수행되었다 ("산 단계"라고도 지칭됨). 2시간 후, 판크레아틴의 존재 하 (그와 같이 표시된 경우), 250 ml 인산염 완충 용액을 첨가하여 pH를 6.8로 조절하였다 ("pH 6.8 완충액" 또는 "완충액"이라고도 지칭됨). 산 단계에서 최대 2 시간 내 파열된 캡슐에 대해서는 pH 6.8 완충액 시험을 수행하지 않았다.

표 4 - 로트 번호 20MC-32의 건조 캡슐 셀 조성

성분	백분율
	Wt. %
펙틴 (비-아미드화 및 아미드화 펙틴)	8.0 - 12.0
젤란 검	0
젤라틴	30.0-55.0
가소제	15.0 - 40.0
물	6.0 - 15.0
텍스트로스	0.01 - 5.0
총	100.00

[0130]

표 5 - 안정성 샘플의 용해 시험 결과

로트 번호 (안정성 조건)	용해 단계	RPM	젤란- 검 (wt% 건조 셀)	상이한 pH 값 (0.1N HCl 120분 동안 + 0.2M 인산나트륨)	
				USP APP II, 100 rpm	
				pH=5	pH=5
19MC-19 (6M 40°C/75%RH)	산성	100	0.5	120분 내 파열 없음	120분 내 파열 없음
	완충액	100		60분 내 파열 없음	판크레아틴 존재 하 23분에 파열됨
20MC-32 (6M 40°C/75%RH)	산성	100	0	76분에 파열됨	N/A

[0131]

[0132]

표 5에 따라, 젤란 검의 첨가는 젤란 검이 없는 셀 조성물/소프트젤 캡슐에 비해 더 높은 pH 환경에서 셀 조성물/소프트젤 캡슐의 용해를 지연시킨다 (또는 셀 조성물/소프트젤 캡슐이 더 오래 운존하는데 기여함). 산 단계가 펩신이 없는 0.1 N HCl보다 더 침습적인 환경인 것으로 추정되는, 펩신을 포함하는 경우에도 그러하다.

[0133]

(건조 셀 조성물의 총 중량을 기준으로) 0.5 wt.% 젤란 검 및 (건조 셀 조성물의 총 중량을 기준으로) 0.3 wt.% 젤란 검을 갖는 본 발명 안정성 샘플의 용해를 비교함으로써 셀 조성물의 용해에 대한 젤란 검의 농도의 효과를 추가로 평가하였다. 안정성 샘플을 40°C 및 75% 상대 습도에서 6개월 동안 저장하였다. 용해 시험의 결과는 하기 표 6에 요약되어 있다. 시험은 인산염 완충액을 사용하여 pH 5.0으로 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml, 100 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 수행되었다 ("산 단계"라고도 지칭됨). 2시간 후, 판크레아틴의 존재 하 (그와 같이 표시된 경우), 250 ml 인산염 완충 용액을 첨가하여 pH를 6.8로 조절하였다 ("pH 6.8 완충액" 또는 "완충액"이라고도 지칭됨). 산 단계에서 최대 2시간 내 파열된 캡슐에 대해서는 pH 6.8 완충액 시험을 수행하지 않았다.

표 6 - 용해에 대한 젤란 검 농도의 효과

로트 번호 (안정성 저장 조건)	용해 단계	RPM	펙틴 유형	젤란- 검 % 건조 셀	상이한 pH 값 (0.1N HCl 120분 동안 + 0.2M 인산나트륨)
					USP APP II, 100 rpm
					pH=5
19MC-19 (6M 40° C/75%RH)	산성	100	비- 아미드화	0.5	2 시간 내 파열 없음
	완충액	100			판크레아틴 존재 하 23분에 파열됨
3980800A (6M 40° C/75%RH)	산성	100	비- 아미드화	0.3	68분에 파열됨

[0134]

[0135]

표 6에 따라, 젤란 검 농도가 더 높으면, 젤란 검을 더 적게 함유하는 캡슐에 비해 보다 견고한 캡슐이 초래된다.

표 7 - 로트 번호 3980800A의 건조 캡슐 셀 조성

성분	백분율
	Wt. %
펙틴 (비-아미드화 및 아미드화 펙틴)	4.0 - 12.0
젤란 검	0.3 - 4.0
젤라틴	30.0-65.0
가소제	15.0 - 40.0
물	6.0 - 15.0
텍스트로스	0.01 - 5.0
총	100.00

[0136]

[0137]

경화된 적이 없으며 주위 조건 (즉, 실온 및 습도 제어 없음) 하에 18개월 동안 저장된 소프트젤 캡슐의 용해에 대한 젤란 검의 효과를 평가하였다. 용해 시험의 결과는 하기 표 8에 요약되어 있다. 시험은 0.2 M 인산나트륨, 인산염 완충액을 사용하여 pH 3.0, 4.0 및 5.0으로 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml, 100 RPM에 이어 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 수행되었다 ("산 단계"라고도 지칭됨). 2시간 후, 250 ml 인산염 완충 용액을 첨가하여 pH를 6.8로 조절하였다 ("pH 6.8 완충액" 또는 "완충액"이라고도 지칭됨). 산 단계에서 최대 2시간 내 파열된 캡슐에 대해서는 pH 6.8 완충액 시험을 수행하지 않았다.

표 8 - 젤란 검이 경화되지 않은 캡슐의 온존 시간을 증가시켰음

로트 번호 (안정성 저장 조건)	용해 단계	RPM	젤란-검 wt% 건조 셀	상이한 pH 값 (0.1N HCl 120분 동안 + 0.2M 인산나트륨) USP APP II, 먼저 100rpm 및 이어서 50 RPM		
				pH=3	pH=4	pH=5
경화되지 않은 19MC-19 (18개월 주위)	산성	50 RPM	0.5	1개의 캡슐 이 84분에 파열됨; 2개의 캡슐이 120분 동안 파열되지 않았음	53분에 파열됨	47분에 파열됨
경화되지 않은 19MC-03 (18개월 주위)	산성	50 RPM	0	42분에 파열됨	39분에 파열됨	46분에 파열됨

[0138]

[0139]

젤란 검을 함유하는 경화되지 않은 캡슐이 젤란 검이 없는 캡슐에 비해 산성 매질에서 일관성 있게 더 오래 무손상인 채로 있었다.

[0140]

40℃에서 96시간 동안 경화된 소프트젤 캡슐의 용해에 대한 젤란 검의 효과를 평가하였다. 용해 시험의 결과는 하기 표 9에 요약되어 있다. 시험은 0.2 M 인산나트륨, 인산염 완충액을 사용하여 pH 4.0 및 5.0으로 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml, 100 RPM에 이어 50 RPM에서 패들이 있는 USP 장치 II를 사용하여 수행되었다 ("산 단계"라고도 지칭됨). 2시간 후, 250 ml 인산염 완충 용액을 첨가하여 pH를 6.8로 조절하였다 ("pH 6.8 완충액" 또는 "완충액"이라고도 지칭됨). 산 단계에서 최대 2시간 내 파열된 캡슐에 대해서는 pH 6.8 완충액 시험을 수행하지 않았다.

표 9 - 젤란 검이 경화된 캡슐의 온존 시간을 증가시켰음

로트 번호 (안정성 저장 조건)	용해 단계	RPM	펙틴 유형	젤란- 검 % 건조 셀	상이한 pH 값 (0.1N HCl 120분 동안 + 0.2M 인산나트륨)	
					USP APP II, 먼저 100rpm 및 이어서 50 RPM	
					pH=4	pH=5
경화된 4184903 A1	산성	50 RPM	비- 아미드화	0	모두 48분에 파열됨	모두 45분에 파열됨
경화된 19MC-19 (18개월 주위)	산성	50 RPM	비- 아미드화	0.5	2개의 캡슐이 50분에 파열됨; 1개의 캡슐은 파열되지 않았음	1개의 캡슐이 68분에 파열됨; 2개의 캡슐은 파열되지 않았음

[0141]

표 10 - 로트 번호 4184903 A1의 건조 캡슐 셀 조성

성분	백분율
	Wt. %
펙틴 (비-아미드화 및 아미드화 펙틴)	8.0 - 13.0
젤란 검	0
젤라틴	42.0-65.0
가소제	25.0 - 40.0
물	6.0 - 15.0
텍스트로스	0.01 - 5.0
총	100.00

[0142]

[0143]

[0144]

젤란 검을 함유하는 경화된 캡슐이 젤란 검이 없는 캡슐보다 온존 시간이 더 길었다.

40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월 동안 저장된, 표 2B의 셀 조성을 갖는 본 발명 안정성 샘플에 대해 다양한 pH 값에서 봉해 시험을 수행하였다. 봉해 시험의 결과는 하기 표 11에 요약되어 있다. 봉해 시험은 인산염 완충액을 사용하여 pH 4.0 및 5.0으로 조절된 0.1 N HCL 산성 매질 750-900 ml에서 USP 봉해 장치를 사용하여 수행되었다 ("산 단계"라고도 지칭됨). 2시간 후, 250 ml 인산염 완충 용액을 첨가하여 pH를 6.8로 조절하였다 ("pH 6.8 완충액"이라고도 지칭됨).

표 11. 40 °C/75% RH에서 6개월 동안 저장된, 젤란 검이 존재하거나 부재하는 안정성 샘플의 붕해 결과

로트 (저장 조건)	젤란 검 (건조 젤 wt%)	더 높은 pH 값 (0.1N HCl + 0.2M 인산나트륨)에서의 붕해			
		SS 커버 존재 디스크 아님	SS 커버 존재 디스크 아님		
		산 단계 pH=4 (2시간)	pH=6.8 완충액	산 단계 pH=5 (2시간)	pH=6.8 완충액
로트 19MC-19 (40 C/75%RH T=6M)	0.5	파열 없음	20분	파열 없음	6분
로트 20MC-32 (40 C/75%RH T=6M)	0	72분에 파열됨	N/A	58분에 파열됨	N/A

[0145]

[0146]

젤란 검을 함유하는 캡슐은 pH 4 및 pH 5에서 120분의 붕해 시험에서 온존하였고; 젤란 검이 없는 캡슐은 시험의 산 단계 부분의 전장에서 온존하지 않았다.

[0147]

설명의 단순화를 위해, 본 개시내용의 방법의 실시양태를 일련의 행위로 묘사하고 설명한다. 그러나, 본 개시내용에 따른 행위는 다양한 순서로 및/또는 동시에, 그리고 본원에 제시 및 기재되지 않은 다른 행위와 함께 발생할 수 있다. 아울러, 예시된 모든 행위가 개시된 대상에 따라 방법을 구현하는데 필요하지 않을 수 있다. 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 방법을 상태 다이어그램 또는 이벤트를 통해 일련의 상호관련된 상태에서 서 대안적으로 나타낼 수 있다는 것을 이해하고 인식할 것이다.

[0148]

전술한 설명에서, 본 개시내용의 완전한 이해를 제공하기 위해 다수의 구체적 세부사항, 예컨대 구체적 물질, 치수, 공정 파라미터 등을 기술한다. 특정 특징, 구조, 물질 또는 특성은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 단어 "예" 또는 "예시적인"은 본원에서 예, 경우 또는 예시의 역할을 하는 것을 의미하기 위해 사용된다. "예" 또는 "예시적인"으로 본원에 기재된 임의의 측면 또는 설계는 반드시 다른 측면 또는 설계에 비해 바람직하거나 또는 유리한 것으로 해석되어서는 안 된다. 오히려, 단어 "예" 또는 "예시적인"의 사용은 개념을 구체적인 방식으로 제시하기 위한 것이다. 본 출원에서 사용된 바와 같이, 용어 "또는"은 배타적인 "또는"보다는 포괄적인 "또는"을 의미하는 것으로 의도된다. 즉, 달리 명시되지 않거나, 또는 문맥상 명확하지 않는 한, "X가 A 또는 B를 포함한다"는 자연 포괄 순열 중 임의의 것을 의미하는 것으로 의도된다. 즉, X가 A를 포함하거나; X가 B를 포함하거나; 또는 X가 A 및 B 둘 다를 포함하는 경우, 그러면 "X가 A 또는 B를 포함한다"는 전술한 경우 중 임의의 것 하에 충족된다. 본 명세서 전반에 걸쳐 "실시양태", "특정 실시양태" 또는 "한 실시양태"에 대한 언급은 실시양태와 관련하여 기재된 특정 특징, 구조 또는 특성이 적어도 하나의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 문구 "실시양태", "특정 실시양태" 또는 "한 실시양태"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니다.

[0149]

본 개시내용은 그의 구체적인 예시적 실시양태를 들어 기재하였다. 따라서, 명세서 및 도면은 제한적인 의미가 아니라 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 본원에 도시 및 기재된 것들 이외에 본 개시내용의 다양한 변경은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이고 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.