



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0096141  
(43) 공개일자 2010년09월01일

(51) Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7012468

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년11월07일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년06월07일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2008/003872

(87) 국제공개번호 WO 2009/087483

국제공개일자 2009년07월16일

(30) 우선권주장

60/986,383 2007년11월08일 미국(US)

(71) 출원인

글락소 그룹 리미티드

영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포드 버클리 애  
비뉴 글락소 웰컴 하우스

(72) 발명자

브라운, 아드리안

영국 씨엠19 5에이더블류 에섹스 할로우 서드 애  
비뉴 뉴 프론티어즈 사이언스 파크

고린지, 리 제이.

영국 에스지12 0디피 허트포드셔어 웨어 파크 로  
드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

심미성, 장수길, 양영환

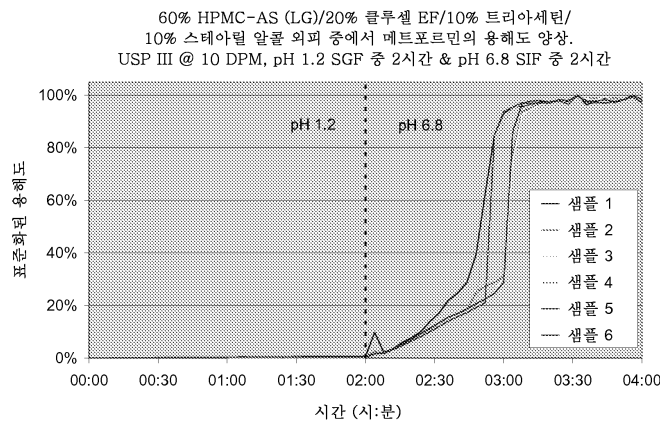
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 제약학적 제형

(57) 요약

본 발명은, 다수의 약물 물질 함유 소-단위를 포함하고, 약물 물질을 함유하는 중합체의 고형물 기질을 포함하는 캡슐 구획 및/또는 고형물 소-단위이며, 소-단위들이 조립된 투여 형태로 함께 연결되는, 단일 또는 다중-성분 제약학적 투여 형태의 용융 압출 및 사출 성형을 위해 적절한 신규의 제약학적으로 허용가능한 중합체 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

**매튜스, 웨인 엠.**

영국 씨엠19 5에이더블류 에섹스 할로우 서드 애비  
뉴 뉴 프론티어즈 사이언스 파크 사우스

**맥알리스터, 스테판, 마크**

영국 씨엠19 5에이더블류 에섹스 할로우 서드 애비  
뉴 뉴 프론티어즈 사이언스 파크 사우스

**루셀, 다니엘, 제네비브, 레베카**

영국 씨엠19 5에이더블류 에섹스 할로우 서드 애비  
뉴 뉴 프론티어즈 사이언스 파크 사우스

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

(a) 약물 물질을 보유하도록 구성된 내부 공간을 적어도 부분적으로 한정하고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 첫 번째 벽 부분을 포함하는 외피; 또는

(b) 실질적으로 원통형 외부 표면을 갖고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 두 번째 벽 부분을 포함하는 링 커

의 적어도 하나를 포함하고,

여기에서 첫 번째 또는 두 번째 벽 부분의 각각이 약 20 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS); 약 1% 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 적어도 하나의 가소제; 약 2% 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 및 약 2% 내지 약 20% w/w 양으로 존재하는 붕해제, 약 10 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 팽윤가능한 고형물 및 약 2.5 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 흡상제로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나의 용해 조절 부형제; 및 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함하는 압출된 제약학적 조성물로부터 만들어지는 것인, 투여 형태.

### 청구항 2

제1항에 있어서, HPMC-AS가 약 55 내지 약 65% w/w의 양으로 존재하는 투여 형태.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 윤활제가 스테아릴 알콜, 글리세롤 모노스테아레이트(GMS), 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 이산화규소, 비결정성 규산, 또는 발연 실리카; 및 이들의 조합물 또는 혼합물인 투여 형태.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 윤활제가 스테아릴 알콜인 투여 형태.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 스테아릴 알콜이 약 4 내지 약 10% w/w로 존재하는 투여 형태.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 용해 조절 부형제가 팽윤가능한 고형물인 투여 형태.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 팽윤가능한 고형물이 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트 또는 이들의 조합물 또는 혼합물의 적어도 하나인 투여 형태.

### 청구항 8

제7항에 있어서, 팽윤가능한 고형물이 히드록시프로필 셀룰로스와 히드록시프로필메틸 셀룰로스의 조합물인 투여 형태.

### 청구항 9

제7항에 있어서, 팽윤가능한 고형물이 히드록시프로필 셀룰로스와 히드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트의 조합물인 투여 형태.

### 청구항 10

제6항에 있어서, 팽윤가능한 고형물이 각각 상이한 분자량을 가진 히드록시프로필 셀룰로스 중합체의 배합물인 투여 형태.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 히드록시프로필 셀룰로스 중합체의 배합물이 약 20% 내지 약 50% w/w의 총량으로 존재하는 투여 형태.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 적어도 하나의 용해 조절제가 자일리톨, 만니톨, 락토스, 전분으로부터 선택된 저 분자량 용질 또는 당인 흡상제, 또는 염화나트륨, 또는 이들의 조합물 또는 혼합물인 투여 형태.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 적어도 하나의 용해 조절 부형제가 봉해제인 투여 형태.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 봉해제가 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈 (가교된 폴리비닐 피롤리돈), 코포비돈, 폴리비닐 피롤리돈, 또는 이들의 조합물 또는 혼합물인 투여 형태.

#### 청구항 15

제1항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 용해 조절 부형제가 약 5 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 봉해제인 투여 형태.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 가소제가 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트(TEC), 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트(ATEC), 아세틸 트리부틸 시트레이트(ATBC), 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트(DBS), 디에틸 프탈레이트, 비닐 피롤리돈 글리콜 트리아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜, 및 피마자유 또는 이들의 조합물 또는 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 투여 형태.

#### 청구항 17

제1항 또는 제16항에 있어서, 가소제가 트리아세틴인 투여 형태.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 트리아세틴이 약 1:4 내지 1:7의 HPMC-AS와의 비율로 존재하는 투여 형태.

#### 청구항 19

제1항 또는 제16항에 있어서, 가소제가 트리에틸 시트레이트 또는 글리세롤인 투여 형태.

#### 청구항 20

제16항에 있어서, 가소제가 글리세롤과 프로필렌 글리콜의 혼합물인 투여 형태.

#### 청구항 21

제16항에 있어서, 가소제가 트리에틸 시트레이트와 프로필렌 글리콜의 혼합물인 투여 형태.

#### 청구항 22

제1항, 제16항, 제20항 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 가소제가 약 10% w/w 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 2종 이상의 가소제의 혼합물인 투여 형태.

#### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 1 내지 약 10%의 양으로 존재하는 계면활성제 및/또는 약 1 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 처리제를 더 포함하는 투여 형태.

#### 청구항 24

제1항에 있어서, 윤활제가 스테아릴 알콜이고, 용해 조절 부형제가 HPC 또는 상이한 분자량의 HPC의 배합물이고, 가소제가 TEC 또는 트리아세틴인 투여 형태.

#### 청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, HPMC-AS의 등급이 HPMC-AS LG인 투여 형태.

#### 청구항 26

제1항에 있어서, HPMC-AS가 약 50 내지 약 65 % w/w의 양으로 존재하고, 용해 조절 부형제가 약 10 내지 약 50% w/w의 양으로 존재하는 HPMC 프탈레이트이고, 윤활제가 약 4 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 스테아릴 알콜이고, 적어도 하나의 가소제가 약 10 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 투여 형태.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 가소제가 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜 또는 이들의 조합물 또는 혼합물인 투여 형태.

#### 청구항 28

제26항에 있어서, 가소제가 TEC 또는 프로필렌 글리콜 또는 이들의 조합물 또는 혼합물인 투여 형태.

#### 청구항 29

제1항에 있어서, 적어도 하나의 용해 조절 부형제가 약 2 내지 약 10% w/w의 양으로 제형에 존재하는, HPC인 팽윤가능한 고형물 및 HPMC인 두 번째 팽윤가능한 고형물인 투여 형태.

#### 청구항 30

제1항에 있어서, 제약학적 조성물이 HPMC-AS, 하이프로멜로스 프탈레이트, 히드록시프로필셀룰로스, 프로필렌 글리콜, 글리세롤 및 스테아릴 알콜을 포함하는 투여 형태.

#### 청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, HPMC-AS가 LG 등급인 투여 형태.

#### 청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 스테아릴 알콜이 약 3.75 내지 약 6.25% w/w의 양으로 존재하는 투여 형태.

#### 청구항 33

제30항에 있어서, HPMC-AS, 하이프로멜로스 프탈레이트, 히드록시프로필셀룰로스, 프로필렌 글리콜, 글리세롤 및 스테아릴 알콜이 58.5/18.5/3/10/5/5 % w/w로 제형에 존재하는 투여 형태.

#### 청구항 34

제1항에 있어서, 제약학적 조성물이

HPMC-AS/하이프로멜로스 프탈레이트/스테아릴 알콜/HPC-SSL/글리세롤/프로필렌 글리콜 (58.5/18.5/5/3/5/10 % w/w); 또는

HPMC-AS/스테아릴 알콜/하이프로멜로스/글리세롤/프로필렌 글리콜 (74/6/5/5/10 % w/w); 또는

HPMC-AS/하이프로멜로스 프탈레이트/스테아릴 알콜/하이프로멜로스/글리세롤/프로필렌 글리콜 (56/18/6/5/5/10 % w/w); 또는

HPMC-AS/하이프로멜로스 프탈레이트/PEG 400/스테아릴 알콜(59/19.5/15/ 6.5 % w/w); 또는

HPMC-AS/하이프로멜로스 프탈레이트/스테아릴 알콜/트리에틸 시트레이트/프로필렌 글리콜/하이프로멜로스

(56.2/18.5/6.2/9.5/4.8/4.8 % w/w); 또는

HPMC-AS/하이프로멜로스 프탈레이트/트리아세틴/스테아릴 알콜 (59/19.5/15/ 6.5 % w/w); 또는

HPMC-AS/히드록시프로필셀룰로스/스테아릴 알콜/SDS/글리세롤 (62.75/20 /6.25/1/10 % w/w); 또는

HPMC-AS/히드록시프로필셀룰로스/스테아릴 알콜/글리세롤 (62.75/24.5/6.5 /6.25 % w/w); 또는

HPMC-AS/히드록시프로필셀룰로스/스테아릴 알콜/TiO<sub>2</sub>/트리아세틴 (62.75/ 21.75/6.5/1/8 % w/w)

를 포함하는 투여 형태.

#### 청구항 35

제1항에 있어서, HPMC-AS가 약 50 내지 약 65% w/w의 양으로 존재하는 투여 형태.

#### 청구항 36

제1항에 있어서, HPMC-AS가 약 40 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 투여 형태.

#### 청구항 37

(a) 약물 물질을 보유하도록 구성된 내부 공간을 적어도 부분적으로 한정하고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 첫 번째 벽 부분을 포함하는 외피; 또는

(b) 실질적으로 원통형 외부 표면을 갖고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 두 번째 벽 부분을 포함하는 링 커

의 적어도 하나를 포함하고,

여기에서 첫 번째 또는 두 번째 벽 부분의 각각이 약 40 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS); 약 5 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 스테아릴 알콜; 약 10% 내지 약 50% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필셀룰로스 유도체; 및 약 1% 내지 약 30% w/w 양으로 존재하는 적어도 하나의 가소제를 포함하는 압출된 제약학적 조성물로부터 만들어지는 것인, 투여 형태.

#### 청구항 38

제37항에 있어서, 히드록시프로필 셀룰로스가 130,000 미만의 분자량을 갖는 투여 형태.

#### 청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 가소제가 트리아세틴인 투여 형태.

#### 청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, HPMC-AS가 LG 등급인 투여 형태.

#### 청구항 41

제37항에 있어서, 다음과 같은 투여 형태.

실시예 번호	제형 내의 % w/w			
	HPMC AS	트리아세틴	스테아릴 알콜	HPC
1	67.5	22.5	10	0
2	90	10	0	0
3	80	10	10	0
4	85	5	10	0
5	90	10	0	0
6	60	10	10	20
7	60	10	2.5	27.5

## 청구항 42

각각의 소-단위가

(a) 약물 물질을 보유하도록 구성된 내부 공간을 적어도 부분적으로 한정하고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 첫 번째 벽 부분을 포함하는 적어도 하나의 외피; 및

(b) 실질적으로 원통형 외부 표면을 갖고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 두 번째 벽 부분을 포함하는 적어도 하나의 링커

로부터 선택되고;

여기에서 약물 물질 함유 캡슐이 약 20 내지 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS); 약 1 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 적어도 하나의 가소제; 약 2% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 및 약 10% 내지 약 60% w/w 양으로 존재하는 팽윤가능한 고형물을 포함하는 외피 벽 및 약물 물질을 함유하고;

적어도 환자에게 투여하기 전에, 조립된 투여 형태로 기계적으로 용접하거나 기계적으로 연결시키는, 다수의 소-단위를 포함하는 다성분 투여 형태.

## 청구항 43

제42항에 있어서, 적어도 하나의 링커가 에틸셀룰로스, 스테아릴 알콜, 글리세롤 및 BHT (부틸화 히드록시톨루엔)으로 이루어진 다성분 투여 형태.

## 청구항 44

제42항에 있어서, 적어도 하나의 링커가 유드라지트 RL100, 히드록시프로필셀룰로스 및 스테아릴 알콜로 이루어진 다성분 투여 형태.

## 청구항 45

제42항에 있어서, 적어도 하나의 약물 물질-함유 캡슐 구획이 약 0.1 내지 0.8 mm 범위의 두께를 가진 벽을 갖는 다성분 투여 형태.

## 청구항 46

제42항에 있어서, 적어도 하나의 약물 물질-함유 캡슐 구획이 실질적으로 지속 방출성인 다성분 투여 형태.

## 청구항 47

제42항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 즉시 방출성인 두 번째 약물 물질-함유 캡슐 구획을 더 포함하는 다성분 투여 형태.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 신규의 제약학적으로 허용가능한 중합체 배합물을 사용하여 사출 성형된 단일- 또는 다중-성분 투여 형태를 제조하는 것에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 경구 투여를 위해 제약학적 투여 형태의 다양한 유형이 공지되어 있다. 일반적으로 경구 투여를 위하여 제약학적 캡슐이 공지되어 있다. 캡슐 벽을 위한 다른 물질, 예를 들어 전분 및 셀룰로스 기재 중합체가 또한 공지되어 있긴 하지만, 이러한 캡슐은 일반적으로 제약학적으로 허용가능한, 예를 들어 경구 섭취가능한 중합체 물질, 예컨대 젤라틴의 외피 벽을 포함한다. 이러한 캡슐은 일반적으로 캡슐 형성제 위에 필름을 형성한 다음 건조시킴으로써 만들어진 연질 벽을 갖는다. 사출 성형에 의해 만들어진 경질 벽 캡슐이 또한 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 4,576,284; US 4,591,475; US 4,655,840; US 4,738,724; US 4,738,817 및 US 4,790,881 (모두 Warner Lambert)를 참조한다. 이들은 젤라틴, 전분 및 기타 중합체로 만들어진 캡슐의 특정한 구조물, 및 친수

성 중합체 - 물 혼합물의 사출 성형에 의한 그의 제조 방법을 개시하고 있다. US 특허 4,576,284는 구체적으로, 캡슐을 밀폐하고 성형에 의해 충전된 캡슐 위에서 원위치에 형성되는 캡이 제공된 캡슐을 개시하고 있다. US 특허 4,738,724는 경질 캡슐 형태 및 부품의 넓은 범위를 개시하고 있다.

[0003] 각각의 구획이 상이한 약물 방출 특징을 갖거나 또는 예를 들어 상이한 약물 물질 또는 제제를 함유하는 유형의 캡슐을 포함하는 다-구획 캡슐이 예를 들어 US 4,738,724 (Warner-Lambert); US 5,672,359 (University of Kentucky); US 5,443,461 (Alza Corp.); WO 95/16438 (Cortecs Ltd.); WO 90/12567 (Helminthology Inst.); DE-A-3727894 및 BE 900950 (Warner Lambert); FR 2524311 및 NL 7610038 (Tapanhony NV); FR 1,454,013 (Pluripharma); US 3,228,789 (Glassman); 및 US 3,186,910 (Glassman)에 공지되어 있다. US 4,738,817은 수-가소화 젤라틴으로 만들어진 US 3,228,789 및 US 3,186,910과 유사한 구조를 가진 다구획 캡슐을 개시하고 있다. US 4,738,817 ('817) (Wittwer et al.), US 4,790,881 ('881) (Wittwer et al.) 및 EP 0 092 908 (Wittwer, F.)는 모두 젤라틴 및 기타 부형제로 제조된 사출 성형 캡슐을 개시하고 있다. Wittwer et al.의 '817 및 '881은 다른 친수성 중합체, 예컨대 히드록시프로필메틸-셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP), 메틸셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP) 및 폴리비닐피롤리돈을 가진 캡슐을 제조한다. US 4,790,881 및 EP 0 091 908은, 어느 것도 증명되지 않고 어떤 특별한 세부사항도 제공되지 않긴 하지만, 일반적으로 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 (유드라지트)를 포함하는 사용에 적절한 장용성 성질을 가진 다른 중합체를 제안한다.

[0004] 약물 물질이 고용액으로서 분산되거나 매입되거나 용해되는 고형물 중합체의 기질을 포함하는 제약학적 투여 형태가 공지되어 있다. 이러한 기질은 사출 성형 공정에 의해 형성될 수도 있다. 이러한 기술은 문헌 [Cuff G, and Raouf F, Pharmaceutical Technology, June (1998) p.96-106]에 언급되어 있다. 이러한 투여 형태를 위한 일부 특정한 제제는 US 4,678,516; US 4,806,337; US 4,764,378; US 5,004,601; US 5,135,752; US 5,244,668; US 5,139,790; US 5,082,655; US 5,552,159; US 5,939,099; US 5,741,519; US 4,801,460; US 6,063,821; WO 99/27909; CA 2,227,272; CA 2,188,185; CA 2,211,671; CA 2,311,308; CA 2,298,659; CA 2,264,287; CA 2,253,695; CA 2,253,700 및 CA 2,257,547에 개시되어 있다.

[0005] US 특허 5,705,189는 약물 코팅물 및 캡슐의 제조에서 열가소 제로서 사용하기 위한 메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트 및 메틸 아크릴레이트의 공중합체 군에 관한 것이다. 사출 성형 공정에 의해 제조되는 뒤틀립 또는 다른 비틀립에 관한 캡슐 형성 품질에 대해 어떠한 정보도 제시되지 않는다. 여기에 제시된 예멸전의 점도/온도 특징에 관한 진단 율 데이터도 제시되지 않는다.

[0006] 제약학적으로 허용가능한 중합체 배합물을 열 용융에 의해 적절한 투여 형태로 압출하거나, 또는 다구획 형태일 수도 있는 적절한 투여 형태, 예컨대 캡슐로 사출 성형하는 제약학적 투여 형태를 제조하는 것이 바람직하다. 투여 형태로서 이러한 제약학적 중합체 조성물은 활성 약제를 함유하는 각각의 구획에 상이한 물리-화학적 특징을 제공할 수도 있고, 그 결과 편리한 투여 형태가 급속한 용해, 즉시, 지연, 맥동성 또는 변형 방출을 포함할 수도 있는 선택권을 가질 수 있고, 각각의 구획을 위해 성형되는 적절한 중합체(들)를 단순히 선택함으로써 제조될 수 있다.

[0007] [도면의 간단한 설명]

[0008] 도 1은, 10 DPM, pH 1.2 SGF 중 2시간 및 pH 6.8 SIF 중 2시간에서 USP III 장치를 사용하여, 60% HPMC-AS (LG)/20% 클루셀(Klucel) EF/10% 트리아세틴/10% 스테아릴 알콜 외피에서 메트포르민의 용해도 양상을 나타낸다.

[0009] 도 2는, 10 DPM, pH 1.2 SGF 중 2시간에서 USP III 장치를 사용하여, 셀룰로스 링커와 함께 HPMC-AS (LG)/클루셀 EF/스테아릴 알콜/글리세롤 (62.75/24.5/6/5/6/25 % w/w)을 가진 외피의 방출된 메트포르민의 용해도 양상 % (X-축)을 나타낸다.

[0010] 도 3은, RL100 링커를 가진 7.7 × 9.0 mm 외피 HPMC-AS/HPMC-P/HPC-SSL/프로필렌 글리콜/글리세롤/스테아릴 알콜 (58.5/18.5/3/10/5/5 % w/w)에서 파라세타몰에 대한 전형적인 USP II 방출 양상 (용해도 양상)을 나타낸다. 0.1N HCl 중에서 100 rpm에서 2시간에 이어서 pH 6.8에서 시행됨.

[0011] 도 4는 RL100 링커를 가진 HPMC-AS/HP-50/SSL/프로필렌 글리콜/글리세롤/스테아릴 알콜의 외피에서 USP III 용해도에서 메트포르민에 대한 용해도 양상을 나타낸다. 0.1N HCl 중에서 10 dpm에서 2시간에 이어서 pH 6.8 완충액에서 시행됨.

[0012] 도 5는 RL100 링커를 가진 7.7 × 9.0 mm 외피, 0.4 mm 벽 두께의 HPMC-AS/HPMC-P(HP-50)/HPC-SSL/프로필렌 글



리콜/글리세롤/스테아릴 알콜의 외피를 가진 메트포르민에 대한 연장된 USP III (6시간 산) 용해도를 나타낸다. 0.1N HCl 중에서 10 dpm에서 6시간 (pH 1.6)에 이어서 pH 6.8 인산염 완충액에서 시행됨.

- [0013] 도 6은, 산에 이어서 pH 6.8에서 100 rpm, 2시간 10분 동안 시행되는, HPC-SSL 즉시 방출 제형 (HPC-SSL/오파드라이 화이트/글리세롤/스테아릴 알콜/SDS 87/2/5/5/1 % w/w)의 큰 단위 9×11 mm, 0.4 mm 및 장용성 외피 (HPMC-AS/HP-50/SSL/프로필렌 글리콜/글리세롤/스테아릴 알콜 58.5/18.5/3/10/5/5)의 USP 2 용해도의 파라세타몰 방출을 나타낸다.

## 발명의 내용

### [0014] 발명의 요약

- [0015] 본 발명은, 약 20 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS); 약 1% 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 가소제; 약 2% 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 붕해제, 팽윤가능한 고형물 또는 흡상제로부터 선택되는 적어도 하나의 용해 조절 부형제; 또는 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함하고; 붕해제가 존재한다면 이것은 약 2% 내지 약 20% w/w의 양이고, 팽윤가능한 고형물이 존재한다면 이것은 약 10 내지 약 60% w/w의 양이고, 흡상제가 존재한다면 이것은 약 2.5 내지 약 15% w/w의 양인, 캡슐 외피, 고형물 소-단위, 마개 또는 링커 소-단위와 같은 성형품의 제조를 위한 신규의 제약학적 조성물에 관한 것이다.

- [0016] 본 발명은 상기 제형으로 이루어진 캡슐 외피, 고형물 소-단위, 마개 또는 링커 소-단위의 제조 방법, 및 조립된 소단위 또는 그의 적절한 제형의 다른 소단위로 이루어진 다-성분 투여 형태에 관한 것이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본 발명의 하나의 구현양태는
- [0018] (a) 약물 물질을 보유하도록 구성된 내부 공간을 적어도 부분적으로 한정하고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 첫 번째 벽 부분을 포함하는 외피; 또는
- [0019] (b) 실질적으로 원통형 외부 표면을 갖고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 두 번째 벽 부분을 포함하는 링커
- [0020] 의 적어도 하나를 포함하며,
- [0021] 여기에서 첫 번째 또는 두 번째 벽 부분의 각각이 약 20 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS); 약 1 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 적어도 하나의 가소제; 약 2% 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 및 약 2% 내지 약 20% w/w 양으로 존재하는 붕해제, 약 10 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 팽윤가능한 고형물 및 약 2.5 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 흡상제로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나의 용해 조절 부형제; 또는 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함하는 압출된 제약학적 조성물로부터 만들어지는, 투여 형태에 관한 것이다.
- [0022] 본 발명의 다른 구현양태는, 외피 또는 링커가 약 20 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS); 약 1 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 적어도 하나의 가소제; 약 2% 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 및 약 2% 내지 약 20% w/w 양으로 존재하는 붕해제, 약 10 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 팽윤가능한 고형물 및 약 2.5 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 흡상제로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나의 용해 조절 부형제; 및 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함하는 제약학적 조성물을 포함한 압출된 물질로 이루어지는, 약물 물질을 보유하기 위해 제한된 공간을 적어도 부분적으로 한정하는 내부 표면, 또는 외부 표면을 가진 일반적으로 원통형의 링커 본체를 가진, 외부 표면 및 대향 내부 표면을 가진 외피를 포함한 캡슐에 관한 것이다.
- [0023] 본 발명의 다른 구현양태는, 약 20 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS); 약 1 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 적어도 하나의 가소제; 약 2% 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 및 약 2% 내지 약 20% w/w 양으로 존재하는 붕해제, 약 10 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 팽윤가능한 고형물 및 약 2.5 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 흡상제로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나의 용해 조절 부형제; 및 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함한 압출되거나 사출 성형된 제약학적 조성물로 필수적으로 구성된, 중공 캡슐, 말단 캡, 또는 링커로서 배열된 투여 형태 성분이다.

- [0024] 본 발명의 다른 구현양태는,
- [0025] a) 약물 물질을 보유하기 위한 내부 공간을 적어도 부분적으로 한정하고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 벽을 포함하는 캡슐 외피; 및
- [0026] b) 실질적으로 원통형 외부 표면을 갖고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 벽을 포함하는 링커
- [0027] 를 포함하고,
- [0028] 여기에서 캡슐 외피 또는 링커의 적어도 하나가 약 20 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS); 약 1 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 적어도 하나의 가소제; 약 2% 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 및 약 2% 내지 약 20% w/w 양으로 존재하는 붕해제, 약 10 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 팽윤가능한 고형물 및 약 2.5 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 흡상제로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나의 용해 조절 부형제; 및 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함하는 압출된 물질로부터 제조되는, 투여 형태이다.
- [0029] 따라서, 본 발명의 하나의 구현양태는
- [0030] (a) 약물 물질을 보유하도록 구성된 내부 공간을 적어도 부분적으로 한정하고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 첫 번째 벽 부분을 포함하는 외피; 또는
- [0031] (b) 실질적으로 원통형 외부 표면을 갖고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 두 번째 벽 부분을 포함하는 링커
- [0032] 의 적어도 하나를 포함하고,
- [0033] 여기에서 첫 번째 또는 두 번째 벽 부분의 각각이 약 20 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS); 약 1 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 적어도 하나의 가소제; 약 2% 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 및 약 2% 내지 약 20% w/w 양으로 존재하는 붕해제, 약 10 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 팽윤가능한 고형물 및 약 2.5 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 흡상제로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나의 용해 조절 부형제; 및 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함하는 압출된 물질로부터 만들어지는, 투여 형태이다.
- [0034] 본 발명의 다른 구현양태는, 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 벽 부분을 포함하고; 벽 부분이 약 20 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS); 약 1 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 적어도 하나의 가소제; 약 2% 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 및 약 2% 내지 약 20% w/w 양으로 존재하는 붕해제, 약 10 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 팽윤가능한 고형물 및 약 2.5 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 흡상제로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나의 용해 조절 부형제; 및 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함하는 압출된 물질로부터 만들어지는, 투여 형태 장치이다.
- [0035] 본 발명의 다른 구현양태는, 약 20 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS); 약 1 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 적어도 하나의 가소제; 약 2% 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 및 약 2% 내지 약 20% w/w 양으로 존재하는 붕해제, 약 10 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 팽윤가능한 고형물 및 약 2.5 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 흡상제로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나의 용해 조절 부형제; 및 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함하는 압출된 물질로부터 만들어진 벽 부분을 가진 적어도 하나의 부-성분을 포함하는 투여 형태이다.
- [0036] 본 발명은 신규의 제약학적 조성물 및 용융 압출 기술 및 사출 성형 물품, 예컨대 캡슐 외피, 링커, 스페이서 및 다성분 사출 성형 캡슐 외피, 링커 또는 스페이서, 다성분 제약학적 투여 형태의 제조에서의 그의 용도, 및 본 출원의 청구범위 및 상세한 설명에 정의된 기타 측면을 제공한다.
- [0037] 본 발명의 다른 구현양태는, 투여 형태에서 제약학적으로 허용가능한 중합체 및 적절한 부형제의 신규 제형을 사용하여, 환자의 특정한 투여 요건에 적합한 투여 형태에서 더욱 큰 유연성을 제공하는, 대안적이고 개선된 제약학적 투여 형태를 제공하는 것이다.
- [0038] 본 발명의 다른 구현양태는, 사출 성형에 의해 신규의 제약학적으로 허용가능한 중합체 배합물을 포함하는 다성분 투여 형태를 제조하는 방법을 제공하는 것이다. 이러한 다-성분 투여 형태는 그의 방출을 위하여 제약학적으로 허용가능한 활성 약제 또는 약제들을 함유하기 위해 적절하다.

- [0039] 본 발명에 따르면, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS) 및 추가의 부형제의 조성을 가진 용융 압출 조성물, 및 사출 성형된 캡슐 외피 및/또는 링커가 제공된다.
- [0040] 본 발명의 하나의 구현양태에서, 캡슐 또는 링커 소단위는 다양한 다른 부형제와 조합하여 약 10 내지 80% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트를 포함하고, 먼저 압출될 수 있고 원한다면 사출 성형될 수 있는 제형을 제공한다. 조성물은 DME의 분류에 의해 결정할 때 2.5% w/w 내지 약 60% w/w의 양으로 존재하는 용해-조절 부형제(DME); 및 약 1 내지 약 10% w/w, 적절하게는 약 2 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 및 임의로 약 1% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 가소제, 및 임의로 약 1% 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 처리제를 더욱 포함한다.
- [0041] 대안적인 구현양태에서, HPMC-AS는 약 20 내지 70% w/w, 대안적으로 약 40% 내지 약 70% w/w, 대안적으로 약 55 내지 약 65 % w/w의 양, 및 대안적으로 약 60% w/w의 양으로 존재한다.
- [0042] 본 발명의 하나의 구현양태는 위액에 대해 저항성이지만 더 높은 pH의 장액에서 변형 및 용해되는 사출 성형된 부품의 용도이고, 따라서 소장에서 사출 성형된 경구 투여 캡슐의 내용물을 방출하기 위한 메카니즘을 제공한다.
- [0043] 대안적인 구현양태에서, 제약학적 투여 형태는 다수의 소-단위를 포함하고, 각각은 약물 물질-함유 캡슐 구획이다. 이러한 경우에, 각각의 구획은 바람직하게는 제약학적으로 허용가능한 중합체 물질로 만들어진 벽에 의하여 적어도 하나의 인접한 구획으로부터 물리적으로 분리된다. 적어도 하나의 소-단위가 약물 물질-함유 캡슐 구획인 경우에, 그의 벽 두께는 약 0.1 내지 0.8 mm의 범위이다. 다른 구현양태에서, 벽 두께는 약 0.3 내지 0.8 mm의 범위이다. 다른 구현양태에서, 벽 두께는 약 0.3 내지 0.5 mm의 범위이다.
- [0044] 본 발명의 다-성분 투여 형태는 상이한 방출 특징을 가진 상이한 투여 형태의 다양한 조합으로 이루어질 수 있다는 점에서 고도의 가변성을 부여한다. 예를 들어, 소-단위는 실질적으로 즉시 방출 소-단위, 지속 방출 소-단위 또는 맥동 방출 소-단위일 수도 있다.
- [0045] 본 발명의 다른 목적 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 명백할 것이다.
- [0046] 본 발명은 제약학적으로 허용가능한 중합체, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC AS) 및 제약학적으로 허용가능한 부형제의 신규 조성물에 관한 것이며, 중합체 조성물이 예컨대 적층 또는 다-성분 투여 형태에서와 같이 임의로 함께 이용될 수 있는 하나 이상의 성분으로 사출 성형될 수 있다. 중합체 배합물은 성형된 성분에 경구 투여를 위해 활성 약제를 함유할 수도 있는 단일 성분으로 사출 성형될 수도 있거나, 또는 성형된 성분(들)은 그의 구멍 내에 활성 약제를 함유할 수도 있는 것으로 인식된다.
- [0047] 본 발명은 여기에 기재된 신규의 제약학적으로 허용가능한 중합체 배합물을 포함하는 성분 위에 제약학적으로 허용가능한 필름 코팅을 적용하는 것에 관한 것이다. 필름 코팅물은 당 기술분야에 공지된 지연 방출 코팅물 또는 pH 조절 코팅물일 수도 있다. 이러한 적절한 코팅물은 이에 한정되지 않지만 HPMC 코팅물, 예컨대 오파드라이(Opadry) 및 유드라지트(Eudragit) 코팅물, 예컨대 L30D-55를 포함한다. 예를 들어 L30D-55의 적용에 의해 표시되는 장용성 코팅물을 GMP 에어로코터(Aerocoater) 킬링 코팅장치와 같은 표준 장치를 사용하여 적용할 수도 있다. 성분 중량 획득은 명목상 약 3% 내지 약 5% w/w이다.
- [0048] 제약학적으로 허용가능한 중합체 배합물의 바람직한 속성은 시험관내 및 최적으로 생체내에서 지속적인 용해도 양상을 제공하는 것이다.
- [0049] 적절한 다성분 투여 형태는 WO 01/08666에 개시되어 있고, 상기 나타낸 제형의 성분 또는 소단위와 함께 사용하기 위한 구조 특징에 관한 기타 관련된 적용 또는 관련된 필름 코팅물은 WO 01/08666; WO 04/010978, PCT/EP08/63852 (대리인 서류 번호 PU62554), PCT/EP08/63853 (대리인 서류 번호 PU62555), PCT/EP08/63856 (대리인 서류 번호 PU62556) 및 PCT/EP08/63857 (대리인 서류 번호 PU62557) (모두 2008년 10월 15일 출원)에서 찾아볼 수 있다.
- [0050] 본 발명의 투여 형태, 예를 들어 캡슐 구획 벽, 고형물 소-단위, 또는 마개 또는 링커 소-단위의 일부와 함께 사용될 수도 있는 투여 형태의 일부를 유도하기 위해 사용될 수 있는 적절한 제형은 WO 02/060385, WO 02/060384, WO 05/089726, WO 05/009380, 및 USSN 61/061275 (2008년 6월 13일 출원) (대리인 서류 번호 PU62992P)에 개시되어 있다.
- [0051] 본 발명의 투여 형태, 예를 들어 캡슐 구획 벽, 고형물 소-단위 또는 마개 또는 링커 소-단위의 일부는, 일반적으로 예를 들어 경구 섭취를 위해 안전한 것으로 간주되고 상기 기재된 것과 같은 캡슐 구획 벽, 고형물 소-단

위 또는 마개 또는 링커의 필요한 형태로 형성될 수 있는 제약학적으로 허용가능한 중합체 배합물 (및 접착제 용접이 형성된다면 접착제 물질)을 포함한다. 중합체 물질을 원하는 형태로 형성하는 바람직한 방법은 사출 성형이고, 이것은 고온 또는 저온 주형 사출 성형 공정일 수도 있다. 이러한 공정을 위해 적절한 사출성형 기계가 공지되어 있다.

- [0052] 제약학적 투여 형태는 여기에 기재된 것과 같은 제약학적으로 허용가능한 중합체 물질로 이루어진 벽에 의하여 적어도 하나의 인접한 구획으로부터 각각 경계를 이루고 물리적으로 분리된 다수의 캡슐 구획을 포함할 수도 있으며, 인접한 구획들은 조립된 투여 형태로 함께 연결되고 약물 물질을 함유하는 하나 이상의 구획을 환자에게 투여하기에 앞서서 적어도 연결에 의해 함께 유지된다. 적절하게는, 첫 번째 구획양태의 조립된 투여 형태에서, 적어도 2개, 예를 들어 3개의 캡슐 구획이 존재한다. 3개 이상의 구획은 조립된 투여 형태, 예를 들어 직선의 반대쪽 말단에 있는 2개의 말단 구획 및 하나 이상의 중간 구획을 포함하는 배열로 선형으로 배치될 수도 있다. 적절하게는, 2개의 캡슐 구획이 존재할 수도 있다. 적절하게는, 2개의 캡슐 구획의 하나는 지속 방출 성분인 재료로 만들어질 수도 있고, 그 결과 구획이 소장에 이르러 때 지연 후에 그의 내용물을 방출하도록 캡슐 구획 벽이 용해되거나 파열되거나 또는 달리 파괴된다. 적절하게는, 이러한 2개 캡슐 구획의 다른 것은 즉시 방출 성분인 재료로 만들어질 수도 있고, 그 결과 예를 들어 구획이 입 또는 위 안에 있을 때 즉시 또는 효과적으로 즉시 내용물을 방출하도록 캡슐 구획 벽이 용해되거나 파열되거나 달리 파괴된다.
- [0053] 하나 이상, 예를 들어 모든 캡슐 구획은 예를 들어 실질적으로 원통형일 수도 있고, 이것은 세로 축을 가로질러 원통형, 계란형 또는 편원 단면을 가진 형태 및 평행하거나 점점 가늘어지는, 예를 들어 그들의 내용물의 적어도 일부 위에서 원뿔꼴로 점점 가늘어지는 측벽을 가진 형태를 포함한다. 이러한 실질적으로 원통형 캡슐 구획은, 조립된 투여 형태가 전체로 실질적으로 원통형 형태일 수도 있도록, 그들의 세로 배치 말단의 한쪽 또는 양쪽에서 연결가능한 부품이 제공될 수도 있다.
- [0054] 고온 용융 압출 및 사출 성형을 위하여 중합체, 예컨대 메타크릴산 공중합체 (즉, 유드라지트<sup>(R)</sup>, 유드라지트 E100<sup>(R)</sup>, 유드라지트<sup>(R)</sup> L 및/또는 유드라지트<sup>(R)</sup> S), 폴리(메트)아크릴레이트 공중합체 (예컨대 유드라지트<sup>(R)</sup> 4135F, 및 4155F) 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체 (예컨대 유드라지트<sup>(R)</sup> RL 및/또는 유드라지트<sup>(R)</sup> RS)의 다양한 배합물이 사용되었다.
- [0055] 장액에 가용성이고 캡슐로 형성될 수 있는 아크릴 및/또는 메타크릴산-기재 중합체는 예를 들어 US 5,705,189 (Roehm GmbH) (여기에서 참고문헌으로 포함됨)에 개시되어 있다. 이러한 폴리(메트)아크릴레이트 공중합체는 압출가능하고 캡슐의 반쪽으로 사출 성형되며, 여기에서 아크릴 및/또는 메타크릴산의 비율은 일반적으로 공중합체의 20% w/w 이상이다 (실시예 1 내지 8). 이러한 실시예에서, 글리세롤 모노스테아레이트를 단독 이형제로서 중합체 기초로 16% w/w로 첨가하였다.
- [0056] 본 발명의 하나의 구현양태에서, HPMC-AS를 사용하여 단일 캡슐 또는 다구획 투여 형태로 조립하기 위하여 사출 성형되고 뒤틀리지 않고 비틀리지 않은 캡슐/소-단위 성분을 제조하기 위하여, 사출 금형으로부터의 방출을 수득하기에 유용하도록 적어도 하나의 윤활제 및 용해 조절제를 제형에 포함시킨다.
- [0057] HPMC-AS는 사출 성형 부품에 장용성 기능을 제공하는 여기에 기재된 제형에서의 기본 중합체이다. HPMC-AS는 신에쓰 케미칼 컴퍼니 리미티드로부터 아쿠오트(Aquonat)<sup>(R)</sup> AS-LG/LF, 아쿠오트<sup>(R)</sup> AS-MG/MF 및 아쿠오트<sup>(R)</sup> AS-HG/HF로서 3개 등급으로 입상 및 미세한 형태로 입수가 가능하다. 상이한 등급들은 중합체의 주쇄 위에서 히드록실기에 도입된 아세틸 및 숙시노일기수에 의해 정의된다. L 등급은 5.0% 내지 9.0%의 아세틸 함량 및 14.0% 내지 18.0%의 숙시노일 함량을 갖는다. M 등급은 7.0% 내지 11.0%의 아세틸 함량 및 10.0% 내지 14.0%의 숙시노일 함량을 갖는다. H 등급은 10.0% 내지 14.0%의 아세틸 함량 및 4.0% 내지 8.0%의 숙시노일 함량을 갖는다. 모든 3개의 등급을 실시예에서 증명한다.
- [0058] HPMC-AS를 다른 제약학적으로 허용가능한 중합체, 예컨대 문헌 [Handbook of Pharmaceutical excipients] (미국 제약 협회 및 영국 제약 협회에 의해 공동 발간)에 기재된 것과 함께 배합할 수도 있음을 인식한다.
- [0059] 유리한 용해도 향상, 물리적 안정성, 화학적 안정성, 인장 강도 및 제조 용이성 및 재현성을 가진 장용성 외피를 만들기 위하여 HPMC-AS와 함께 사용하기 위해 다수의 상이한 부형제를 평가하였다.
- [0060] HPMC-AS 중합체를 이에 한정되지 않지만 윤활제, 예컨대 스테아릴 알콜; 팽윤제, 예컨대 히드록시프로필셀룰로스 등; 계면활성제, 예컨대 SDS 또는 약제의 플루로닉 기; 공극-형성/흡형성 제, 예컨대 락토스 또는 PEG; 및



미기상(microclimate) pH 상태를 조절하기 위한 추가의 완충제를 포함하는 추가의 부형제와 배합한다.

- [0061] 용해 조절제 또는 물질은 방출 변형을 돕고, 캡슐 외피/링커/성분의 부식 및/또는 팽윤 특징을 변경시키는 것이다. 많은 상이한 부류의 약제들, 예컨대 소듐 전분 글리콜레이트, Ph.Eur. 또는 소듐 카르복시메틸 전분, JPE ("엑스플로렘"<sup>(R)</sup>), JRS 프러덕츠 제조), 크로스카르멜로스 소듐 NF (엑시-디-졸<sup>(R)</sup>, FMC 제조), 가교된 PVP ("폴리돈-CL") 및 코포비돈 ("폴리돈 VA 64") (양쪽 모두 BASF로부터 입수가가능함), 전분 1500로 대표되는 공지된 과-붕해제, 및 팽윤제, 예컨대 폴리비닐 피롤리돈 (PVP, 포비돈, USP로 공지됨, ISP-플라스돈 또는 BASF-폴리돈 제조, 낮은 K 값을 가진 등급 (K-15, K-25, 및 K-30 내지 K-90); 및 크로스포비돈 (가교된 폴리비닐 피롤리돈) 및 이들의 조합물 또는 혼합물을 사용할 수도 있다. 폴리돈 VA 64 또는 코포비돈은 코폴리비돈, 코포비도늄, 코포비돈 또는 코포비든으로 공지되어 있고, 2개의 단량체, 즉 비닐 피롤리돈과 비닐아세테이트의 비율이다.
- [0062] 적절하게는, 이러한 부류의 붕해제가 약 2 내지 20%, 대안적으로 약 5 내지 10% w/w의 범위로 존재한다.
- [0063] 여기에서 사용하기 위한 용해 조절제의 다른 부류의 약제는 팽윤성 고형물이고, 이에 한정되지 않지만 폴리(에틸렌)옥사이드; 셀룰로스 유도체, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트; 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 예컨대 저 분자량, 예를 들어 클루셀(KLUCCEL) EF 및 LF 등급, 및 저 분자량 및 고 분자량 등급, 예컨대 JF 또는 GF의 혼합물 또는 HPC의 대체 공급업자, 예컨대 니폰 소다 컴퍼니 또는 등급 HPC-SSL을 가진 넷소 HPC; 히드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP), 및 기타 히드록시알킬셀룰로스 유도체를 포함한다. 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트의 적어도 하나의 시판 원료는 신에쓰 재팬으로부터 입수가가능하다.
- [0064] HPC의 하나의 원료는 헤르쿨스 인코포레이티드의 부서인 아쿠알론(Aqualon)에 의하여 클루셀<sup>(R)</sup>로서 시판된다. 클루셀 HPC는 그들의 용도에 의해 결정되는 바와 같이 다양한 등급으로 제조된다. 적절한 클루셀 중합체는 클루셀 EF, 클루셀 JH, 클루셀 LF 및 클루셀 GF이다. 클루셀 E는 150 내지 700 범위의 점도 (EF Pharm/EXF Pharm에 대해 300-600 mPas) 및 약 80,000의 분자량을 가지며; J는 150-400의 점도 및 약 140,000의 분자량을 갖고; L은 75 내지 150 범위의 점도 및 약 95,000의 분자량을 갖고; G는 75 내지 400 범위의 점도 및 약 370,000의 분자량을 갖는다.
- [0065] 한가지 통상적으로 입수가가능한 HPMC는 파마코트(Pharmacoat)<sup>TM</sup> 603이다. 파마코트<sup>TM</sup>는 하이프로멜로스 USP (샤인즈 케미칼 컴퍼니 제조)이다. 하이프로멜로스는 또한 히드록시프로필메틸셀룰로스라 일컬어지고, 본 발명의 목적을 위해 서로 바꾸어 사용된다. 파마코트 603은 2910 USP 명칭의 대체 유형, 및 2.4 내지 3.6의 표지 점도 (cP 또는 mPa's), 207의 수분 침투성, 28.0 내지 30.0%의 메톡실 함량, 및 7.0 내지 12.0% (USP)의 히드록시프로폭실 함량을 갖는다. 유사한 점도를 가진 통상적으로 입수가가능한 하이프로멜로스의 대안 원료 및 대체물은 오파드라이<sup>TM</sup> (미국 뉴저지 컬러콘) 또는 메토셀 (미국 미시간주 미들랜드 다우 케미칼 컴퍼니)이다.
- [0066] 적절하게는, 이러한 팽윤가능한 고형물은 약 10% 내지 약 60% w/w의 범위로 존재한다. 다른 구현양태에서, 팽윤제는 약 20% 내지 약 30% w/w, 또는 대안적으로 약 10% 내지 약 50% w/w의 양으로 존재한다. 하나 이상의 팽윤가능한 고형물이 본 발명의 제형과 조합하여 사용될 수 있는 것으로 인지된다.
- [0067] 따라서, 본 발명의 하나의 구현양태는 HPMC-AS와 중합체 히드록시프로필 셀룰로스(HPC)의 공동-배합물이다. 본 발명의 하나의 구현양태에서, HPMC-AS의 공동배합물은 각각 상이한 분자량을 가진 적어도 2개의 히드록시프로필 셀룰로스 유도체의 배합물인 팽윤가능한 고형물을 갖는다.
- [0068] 본 발명의 하나의 구현양태는 HPMC-AS와 150-700 범위의 점도를 가진 중합체 HPC, 예컨대 클루셀 EF의 공동-배합물이다. 적절하게는, 클루셀 EF가 DME로서 사용될 때 이것은 10 내지 47.5% w/w의 범위이다.
- [0069] 이러한 열가소성 중합체를 배합물에 첨가하는 것은 수화 전 및 수화 후 양쪽 모두에서 HPMC-AS 단독에 비하여 개선된 인장 성질을 제공하며 pH 1 내지 6에서 중합체의 팽윤을 가능하게 하는 것으로 생각된다.
- [0070] HPC와 HPMC-AS의 공동-배합된 중합체는 위 조건 하에서 비-배합 중합체 조성물 (HPMC-AS 단독)보다 더 많이 수화되는 외피를 생성한다. 이것은 용해 재현성에서의 상당한 개선; 용해 시에 알칼리성 매질 중에서 낮은 구조적 통합성을 가져오는 향상된 수화 양상; 및 얻어지는 외피의 외관 및 인장 성질을 갖는 제형을 생성한다.
- [0071] 본 발명의 다른 구현양태는 HPMC-AS와 팽윤가능한 고형물 하이프로멜로스 프탈레이트(HPMC-P 또는 HPMCP), 예컨대 신에쓰에 의해 HP-50, HP-55, HP-55S<sup>(R)</sup>로 시판되는 것과의 공동-배합물이다. 하이프로멜로스 프탈레이트 NF

는 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 JP로 일컬어지고, 그와 서로 바꾸어 사용된다. HP-55의 점도는 40 cSt이고, 명목 프탈릴 함량 31%, 1000의 평균 입자 크기( $\mu\text{m}$ )를 갖고 5.5 이상의 pH에서 용해된다. HP55S는 170 cSt의 점도 이외에는 유사하다. HP-50은 55 cSt이고, 24%의 명목 프탈릴 함량, 1000의 평균 입자 크기( $\mu\text{m}$ )를 갖고, 5.0 이상의 pH에서 용해된다.

- [0072] HPMCP가 존재한다면 이것은 10 내지 약 50% w/w의 범위, 적절하게는 15 내지 30%의 범위이고, 다른 구현양태에서 이것은 약 20 내지 25% w/w의 범위의 양으로 존재한다. 하나의 구현양태에서, HPMCP는 HP50이다.
- [0073] HP-50은 최저 분자량을 갖고 따라서 최저 점도를 갖는다. 이것은 처리를 더욱 용이하게 만드는 것으로 증명되었으며, HP-50은 적은 양의 프탈산 기를 함유하고 아마도 낮은 장기간 화학적 불안정성을 제공한다.
- [0074] HP-55는 더 높은 pH (HP-50에 대하여 5.5 대 5.0)에서 용해되고, pH 상승이 충분하지 않다면 생체 내에서 더욱 긴 방출 시간을 가져올 수 있다. HP-55S는 HP-55의 제일 높은 점도 등급이고, 따라서 제조 시에 토크 및 압력에서 더욱 큰 증가를 일으키고, 더 높은 분해 수준을 가진 외피를 유도할 수도 있다. 일반적으로, HP-50을 함유하는 외피는 HP-55 또는 55S에 비하여 더욱 안정한 것으로 보이고 더 빨리 용해된다.
- [0075] 본 발명의 다른 구현양태에서, 조합물은 적절하게는 캡슐 외피 벽의 제형을 위해 HPMC-프탈레이트 (HPMCP)와 조합되는 HPMC-AS LG이다. 다른 구현양태에서, HPMC-AS는 약 50 내지 약 65% w/w의 양으로 존재하고, HPMC-AS:HPMCP의 최적 비율은 약 3:1이다.
- [0076] 적절하게는, 본 발명의 하나의 제형은 약 50 내지 약 65% w/w의 양으로 존재하는 HPMC-AS이고, HPMCP는 약 15 내지 약 30% w/w의 양으로 존재한다. 다른 구현양태에서, HPMC-AS는 약 50 내지 약 65% w/w의 양으로 존재하고, HPMCP는 약 15 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하고, 스테아릴 알콜은 약 4 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하고, 적어도 하나의 가소제는 약 10 내지 약 20% w/w의 양으로 존재한다. 하나의 구현양태에서, 가소제는 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 다른 구현양태에서, 가소제는 TEC 또는 프로필렌 글리콜 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0077] 본 발명의 다른 구현양태는 HPMC-AS, HPC 및 두 번째 팽윤가능한 고형물, 예컨대 HPMC의 공동-배합물이다. HPMC는 적절하게는 약 2 내지 약 10% w/w의 양으로 공동-배합물에 존재한다.
- [0078] 본 발명의 다른 구현양태에서, HPMC-AS, HPMCP 및 두 번째 팽윤가능한 고형물, HPMC의 공동-배합물이 존재한다. HPMCP는 적절하게는 약 15 내지 약 30% w/w의 양으로 공동-배합물에 존재한다. HPMC는 적절하게는 약 2 내지 약 10% w/w의 양으로 공동-배합물에 존재한다.
- [0079] 본 발명의 다른 구현양태에서, HPMC-AS 및 HPC, 적절하다면 HPC-SSL의 공동-배합물이 존재한다. 배합물에서 HPC-SSL의 양은 약 3 내지 약 25% w/w로 존재한다.
- [0080] 본 발명의 다른 구현양태에서, HPMC-AS, 및 HPC-SSL 및 두 번째 팽윤가능한 고형물, HPMCP의 공동-배합물이 존재한다. HPMCP는 적절하게는 약 15 내지 약 30% w/w의 양으로 공동-배합물에 존재하고 배합물에서 HPC-SSL의 양은 약 3 내지 약 20% w/w이다.
- [0081] 본 발명의 다른 구현양태에서, HPMC-AS 및 HPC-SSL, 두 번째 팽윤가능한 고형물, HPMCP 및 세 번째 팽윤가능한 고형물 HPMC, 예컨대 과마코트 603의 공동-배합물이 존재한다. 이 배합물에서, HPMC-AS는 약 45 내지 약 60% w/w로 존재하고, HPMCP는 약 15 내지 약 20% w/w의 양으로 공동-배합물에 존재하고, 배합물에 존재하는 HPC-SSL의 양은 약 1 내지 약 20% w/w, 적절하게는 약 3% w/w 내지 20% w/w 미만이고, 대안적으로 약 1 내지 약 5% w/w를 형성하고, HPMC는 약 3 내지 약 5% w/w로 배합물에 존재한다.
- [0082] 히드록시프로필 셀룰로스는 외피의 처리 및 사출 성형을 돕고, 더욱 양호한 인장 성질을 제공하고, pH 비의존적 방식으로 외피 기질의 용해를 보조하기 위해 배합물에 적절하게 첨가된다.
- [0083] 클루셀 EF와 같은 HPC의 첨가는, 클루셀의 팽윤 성질 및 클루셀의 비교적 낮은 용해 속도, 예를 들어 팽윤 대 부식에 기인하여 높은 pH 매질에서 더욱 긴 용해 시간을 가진 성형된 외피를 생성하는 것으로 밝혀졌다.
- [0084] 저 분자량 HPC, 예컨대 HPC-SSL의 첨가는 높은 pH에서 용해 속도를 증가시키는 것으로 밝혀졌고, 저장 후 고정 이 가능하도록 외피의 유연성을 증가시킨다. HPC-SSL의 수준이 너무 많이 증가된다면, 중합체 기질은 산성 pH에서 너무 가용성이 되고 외피가 장용성 시험에서 실패할 수도 있으며, 따라서 1% 내지 약 25%, 적절하게는 20% 미만의 양으로 제형에 존재하도록 HPC-SSL를 적절히 포함시킨다.
- [0085] 추가로, 소량의 HPC-SSL (1 내지 5% w/w)의 존재는 이러한 첨가를 갖지 않은 제형에 비하여 바람직한 제형에서

HPMC-P를 안정화하는데 도움을 주는 것으로 밝혀졌다.

- [0086] HPMC, 예컨대 파마코트(Pharmacoat) 603의 첨가는 제형의 압출을 개선시키는데 도움이 되는 것으로 보인다. 그러나, 파마코트 603을 함유하는 특정한 성분은 시간에 따라 부서지기 쉽게 되는 것으로 밝혀졌다. 제형에서 HPC-SSL 대신에 HPMC를 사용하는 것은 용해 속도를 느리게 하는 것으로 밝혀졌다. 3% w/w SSL의 첨가를 가진 샘플은 높은 pH에서 24-36분에 방출되며, 이것은 SSL을 5% w/w HPMC로 대체할 때 36-72분으로 증가된다.
- [0087] 안정성을 개선하는 것을 돕기 위하여 프탈레이트의 완벽한 제거와 함께 장용성 중합체로서 모든 HPMC-AS을 포함하는 외피를 USP 3 조건 하에서 시험하였다. 외피가 USP 2 조건 하에서 매우 유사하게 거동하긴 하지만, 용해 시간은 더욱 가변성이고 더욱 길게 되는 것으로 밝혀졌다. 그 결과, 모든 HPMC-AS 외피가 압출되고 성형될 수 있는 동안에, 더욱 양호한 인장 성질을 가진 장용성 외피를 위하여 중합체의 공동-배합물을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0088] 다른 적절한 용해 조절 부형제는, 이에 한정되지 않지만, 약 2.5 내지 약 15% w/w의 범위로 존재하는 저 분자량 용질, 예컨대 전분 또는 비-환원 당, 예컨대 자일리톨 또는 만니톨과 같은 흡상제 부류를 포함한다. 또한 적절하게는 약 2.5 내지 약 15% w/w, 대안적으로 약 5 내지 약 10% w/w의 범위로 존재하는 수용성 충전제 부류, 예컨대 락토스, 락티톨, 말티톨, 솔비톨 또는 대안적으로 유기 산, 예컨대 말산, 시트르산 또는 숙신산이 포함된다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 수용성 충전제는 약 5 내지 약 20% w/w의 양으로 존재할 수도 있다.
- [0089] 중합체 조성물을 용융 압출 공정에서 먼저 용융시키고, 용융 유동, 강도, 취약성, 유연성, 탄성 및 기타 성형 특징을 돕기 위하여 추가의 첨가제 또는 부형제를 함유할 수도 있으며, 이러한 추가의 부형제는 이에 한정되지 않지만 가소제, 흡수 증진제, 계면활성제, 향미제, 염료, 흡수 증진제, 윤활제, 추가의 용해 조절제, 가공 보조제, 착색제, 향미제 및 감미제 등을 포함한다.
- [0090] 제형의 점도 및 표면 인장을 낮추기 위하여 계면활성제를 제형 내에 혼입하는 것이 임의로 바람직할 수도 있다. 계면활성제 선택은 반드시 유용한 기준은 아니지만 HLB 값에 의해 좌우될 수도 있다. 더 높은 HLB 계면활성제는 트윈<sup>(R)</sup> 80 (HLB=10), 플루로닉 F68 (HLB=28) 및 SDS (HLB>40)이고; 낮은 HLB 값 계면활성제, 예컨대 플루로닉 F92 및 F127이 또한 사용될 수도 있다. BASF, USA에 의해 만들어진 플루로닉은 폴록사머(POLOXAMER)의 동의어를 갖는다. 예를 들어 플루로닉 F68은 8,400의 분자량을 갖는다. 플루로닉 F127은 12,600의 분자량을 갖는다. 플루로닉은 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체이다.
- [0091] 계면활성제는 올리고머 표면 변형제라 일컬어지고 이에 한정되지 않지만 플루로닉<sup>(R)</sup> (에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체, 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체라고 일컬어짐); 레시틴, 에어로졸 OT<sup>(R)</sup> (소듐 디옥틸 술포숙시네이트), 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥실 40<sup>(R)</sup> 수소화 피마자유, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 즉 폴리소르베이트, 예컨대 트윈<sup>(R)</sup>, 예컨대 트윈 20, 60 & 80, 소르비탄 지방산 에스테르, 즉 소르비탄 모노라우레이트, 모노올레에이트, 모노팔미테이트, 모노스테아레이트, 등, 예컨대 스펠<sup>(R)</sup> 또는 아르라셀<sup>(R)</sup>, 엠솔브<sup>(R)</sup>, 카프멜<sup>(R)</sup> 또는 소르브에스테르<sup>(R)</sup>, 트리톤 X-200, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 비타민 E-TPGS<sup>(R)</sup> (d-알파-토코페릴, 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 슈크로스 지방산 에스테르, 예컨대 슈크로스 스테아레이트, 슈크로스 올레에이트, 슈크로스 팔미테이트, 슈크로스 라우레이트 및 슈크로스 아세테이트 부티레이트 등); 및 이들의 조합물 및 혼합물을 가리킨다. 소듐 라우릴 설페이트는 여기에서 소듐 도데실 설페이트(SDS)라 일컬어질 수도 있다.
- [0092] 적절하게는, 제형은 임의로 약 1% 내지 약 10% w/w 계면활성제(들)를 함유할 수도 있다. 다른 구현양태에서, 제형은 약 1% 내지 약 8% w/w 계면활성제(들)를 함유한다. SDS가 첨가된다면, 이것은 적절하게는 약 1% w/w이다. 트윈 80이 첨가된다면 이것은 약 2% w/w 이하, 대안적으로 약 0.5 내지 약 2% w/w이다.
- [0093] 중합체 담체 또는 올리고머 표면 변형제는, 적절히 선택된다면, 스스로 흡수 증진제로서 작용할 수도 있다. 여기에서 사용하기 위해 적절한 흡수 증진제는, 이에 한정되지 않지만 키토산, 레시틴, 락틴 및 비타민 E-TPGS 및 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함한다. 적절하게는, 이러한 흡수 증진제는 존재한다면 약 1% 내지 약 20% w/w의 범위이다.
- [0094] 조성물의 용융 특징을 돕기 위하여 가소제가 사용될 수도 있다. 가소제는 성형품의 유연성을 증가시킬 수도 있고, 용융 점도를 감소시키며, 이어서 압출 및 사출 성형 공정을 돕는다. 다양한 가소제가 장용성 중합체(HPMC-AS 및 HPMC-P)를 다양한 정도로 가소화시키는 것으로 밝혀졌으며, 각각의 가소제는 장용성 투여 형태를

위해 바람직한 임계 속성에 대해 그 자체의 장점 및 단점을 갖는다.

- [0095] 본 발명에서 사용될 수 있는 적절한 가소제는 트리에틸 시트레이트(TEC), 트리아세틴, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트(ATEC), 아세틸 트리부틸 시트레이트(ATBC), 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트(DBS), 디에틸 프탈레이트, 글리세롤, 비닐 피롤리돈 글리콜 트리아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜, 분별화된 코코넛 유, 또는 피마자유; 및 이들의 조합물 또는 혼합물이다.
- [0096] 트리에틸 시트레이트는 HPMC-AS 및 HPMC-P의 양호한 가소제이고, 양호한 물리적 성질 및 장용성 실패를 거의 갖지 않는 적절한 용해도 양상 및 전형적으로 45분 이내에 발생하는 높은 pH 방출을 가진 외피를 제공한다.
- [0097] HPMCP를 함유하는 제형을 위하여, 가소제 TEC는 TEC의 산성 성질에 기인하여 일부 화학적 불안정성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. HPMC-프탈레이트가 분해될 때, 프탈산 작용기가 셀룰로스 주쇄로부터 제거되고 이것이 중합체의 화학을 변경시키고 그의 pH 반응을 변화시킬 수 있는 것으로 생각된다. 적절하게는, 제형 내에서 프탈산의 존재는 장 기간 안정성을 위해 존재하는 HPMC-P 중합체의 1% 미만으로 한정된다.
- [0098] 본 발명의 하나의 구현양태에서, 가소제 트리아세틴은 HPMC-AS 공중합체 배합물과 조합하여 사용된다.
- [0099] 본 발명의 다른 구현양태에서, 가소제 트리에틸 시트레이트는 HPMC-AS 공중합체 배합물과 조합하여 사용된다.
- [0100] 본 발명의 다른 구현양태에서, 가소제 글리세롤은 HPMC-AS 공중합체 배합물과 조합하여 사용된다. 본 발명의 다른 구현양태에서, HPMC-AS와의 공중합체 배합물로서 HPMC-P 성분(HP-50)을 더 포함하는 제형을 위하여 가소제 글리세롤이 사용된다.
- [0101] 본 발명의 다른 구현양태에서, 가소제 프로필렌 글리콜은 HPMC-AS 공중합체 배합물과의 조합으로 사용된다.
- [0102] 적절하게는, 가소제는 약 1% 내지 약 20% w/w, 적절하게는 약 1% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재한다. 본 발명의 하나의 구현양태에서, 가소제는 그의 혼합물과 조합하여 약 2.5 내지 약 15% w/w의 양으로 존재한다. 다른 구현양태에서, 가소제는 약 5 내지 약 10% w/w의 양으로 존재한다.
- [0103] 트리아세틴과 같은 단일 가소제가 사용된다면, 적절하게는 이것은 약 2.5 내지 약 15% w/w, 및 4 내지 10%, 및 5 내지 8%의 양일 수도 있다. 트리에틸 시트레이트가 사용된다면, 적절하게는 이것은 2.5 내지 약 15% w/w, 및 4 내지 10%, 및 5 내지 8%의 범위이다.
- [0104] 가소제가 글리세롤이라면, 적절하게는 이것은 약 2.5 내지 약 15% w/w, 5 내지 13%; 및 5 내지 8%의 양의 범위이다.
- [0105] 가소제가 프로필렌 글리콜이라면, 적절하게는 이것은 약 4 내지 약 15% w/w, 및 4 내지 10% w/w의 양일 것이다.
- [0106] 본 발명의 다른 구현양태에서, 가소제의 조합, 예컨대 프로필렌 글리콜과 TEC 또는 글리세롤과 프로필렌 글리콜의 조합이 사용된다. 조합된 가소제의 양은 개개의 성분보다 약간 높을 수도 있고, 적절하게는 약 1% 내지 약 20% w/w이다. 다른 구현양태에서, 약 10 내지 약 20% w/w, 더욱 적절하게는 약 15% w/w이다.
- [0107] 프로필렌 글리콜 및 글리세롤을 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 400으로 대체하는 것은, 상당히 재현가능한 용해도 양상 및 높은 수준의 장용성 보호를 가진 외피를 제공한다. 그러나, 일반적으로 성형된 외피는 불량한 인장 성질을 나타내고 링커로 고정하기 어렵다. 이것은, PEG400이 공동-배합된 제형에 존재하는 하나 이상의 장용성 중합체에 대해 단순히 효과적인 가소제가 아님을 의미할 수 있다.
- [0108] 중합체 HPMC-AS LG가 가소제 트리아세틴과 조합하여 사용될 때, HPMC:트리아세틴의 최적의 비율은 약 4:1 내지 약 7:1, 바람직하게는 7:1에 근접한 것으로 결정되었다. 이러한 경우에, 윤활제, 바람직하게는 스테아릴 알콜이 전체 제형에 대해 대략 5-7% w/w로 적절히 유지되고, 제형의 나머지는 용해 조절 부형제/약제이고 필요하다면 기타 첨가제이다. 적절하게는, DME는 팽윤가능한 고형물, 바람직하게는 HPC 또는 HPC의 배합물이다. 하나의 구현양태에서, HPC 중합체는 클루셀 EF이다.
- [0109] 트리아세틴의 사용은 여기에서 장용성 셀룰로스 중합체와의 양호한 압출, 성형 및 전체적인 효과적 가소화를 나타내었다. 고도의 트리아세틴을 가진 외피는 저장 시 더욱 불안정성인 것으로 밝혀졌으나, 여기에서 보통 사용되는 수준에서는 문제가 되지 않는다.
- [0110] 일반적으로 가공 보조제로서 분류되는 추가의 시약은 강화제, 예컨대 탈크를 포함한다. 적절하게는, 가공 보조제는 약 0.5 내지 약 10% w/w로 존재한다. 다른 구현양태에서, 가공 보조제는 약 0.5 내지 약 5% w/w로 존재한다.



다.

- [0111] 내부 윤활제는 압출 공정에서의 다이 벽 및 사출 성형 공정에서의 금형 벽에서 윤활을 제공할 수 있는 것이다. 여기에서 사용하기 위해 적절한 금형 가공 윤활제 또는 윤택제는 이에 한정되지 않지만 스테아릴 알콜, 스테아르산, 글리세롤 모노스테아레이트(GMS), 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 이산화규소, 비결정성 규산, 및 발연 실리카; 라우르산; 레시틴; 슈크로스 지방산 에스테르, 예컨대 스테아르산, 올레산, 팔미트산 및 라우르산으로부터 유래된 것; 및 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함한다. 윤활제는 조성물을 위한 유동 촉진제로서 주로 작용하는 것으로 생각된다. 본 발명의 하나의 구현양태는 적절한 윤활제로서 스테아릴 알콜을 사용하는 것이다. 적절하게는, 통상적인 등급의 스테아릴 알콜, 예컨대 크로다콜 S95 (크로다 올레오케미칼스)가 여기에서 사용된다. 적절하게는, 시판 등급의 슈크로스 지방산 에스테르, 예컨대 스테아르산, 올레산, 팔미트산 및 라우르산으로부터 유래된 에스테르가 미쓰비시 가세이 푸드로부터 서프호프(SurfHope)<sup>(R)</sup>로서 취득될 수도 있다. 제형에 존재하는 윤활제의 양은 약 2% 내지 약 10% w/w이다. 다른 구현양태에서, 윤활제는 약 4% 내지 약 8% w/w로 존재한다.
- [0112] 스테아릴 알콜이 사용된다면, 이것은 적절하게는 약 2.0 내지 10% w/w의 양으로 존재한다. 다른 구현양태에서, 스테아릴 알콜은 적절하게는 약 4 내지 약 8% w/w이다. 다른 구현양태에서, 스테아릴 알콜은 적절하게는 약 5 내지 약 7% w/w이다. 다른 구현양태에서, 스테아릴 알콜은 적절하게는 약 5 내지 약 6.25% w/w이다.
- [0113] 적절하게는, 윤활제는 금형 처리 윤활제로서 작용해야 하고 금형 비틀림, 다시 말해서 고온 연질 외피가 금형에서 나올 때 다중 투여 구획 외피의 찌그러짐을 거의 일으키지 않아야 한다. 적절하게는, 여기에서 사용하기 위한 윤활제는 금속 이온 오염을 도입하지 않는다.
- [0114] 본 발명의 하나의 구현양태는 중합체 HPMC-AS, 스테아릴 알콜, 적어도 하나의 팽윤가능한 고형물 및 적어도 하나의 가소제의 조합이다. 팽윤가능한 고형물은 중합체 히드록시프로필셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스 유도체들의 배합물일 수도 있거나; 또는 팽윤가능한 고형물은 HPMCP일 수도 있거나; 또는 팽윤가능한 고형물은 HPC-SSL일 수도 있거나; 또는 팽윤가능한 고형물은 HPMCP 및 HPC일 수도 있거나; 또는 팽윤가능한 고형물은 HPMCP 및 HPC-SLL의 배합물일 수도 있거나; 또는 팽윤가능한 고형물은 HPMCP, HPC-SLL 및 HPMC의 배합물일 수도 있다.
- [0115] 하나의 구현양태에서, HPMC-AS:HPC의 최적 비율은 0.8:1의 범위이다. 0.5:1의 수준은 감소된 방출 시간 및 신뢰할 수 있는 장용성 성능을 가진 적절한 부품을 생성할 수 있다.
- [0116] 본 발명의 다른 구현양태는, 중합체 HPMC-AS, 스테아릴 알콜, 적어도 하나의 팽윤가능한 고형물 및 적어도 2개의 가소제의 조합이다. 가소제의 조합은 적절하게는 TEC와 프로필렌 글리콜의 조합 또는 프로필렌 글리콜과 글리세롤의 조합이다.
- [0117] 여기에서 조성물은 다양한 벽-두께로 성형될 수도 있지만, 캡슐 또는 성분이 약 0.3 내지 약 0.8 mm, 적절하게는 0.4 내지 0.5 mm의 벽-두께를 갖는 것이 바람직하다. 그러나, 용해 성능은 원하는 방출 양상에 의존하여 벽 두께를 더욱 적절하게 조절할 것이다. 성분들의 뒤틀림을 감소시키기 위해 벽 두께의 증가가 필요할 수도 있거나, 또는 이에 추가로 추가의 부형체의 변형이 필요할 수도 있다.
- [0118] 본 발명의 최종 생성물, 즉 캡슐 외피 및/또는 기타 성분 및 소-단위는 함께 용접될 수 있는 용이성을 향상시키는 물질을 중합체 배합물에 추가로 포함할 수도 있다. 소-단위는 추가로 구조적 특징을 가질 수도 있고/있거나 단순한 기계적 이음매에 의해 또는 함께 용접시킴으로써 함께 연결시킬 수 있는 용이성을 향상시키는 물질을 중합체 물질에 포함할 수도 있다. 이를 돕기 위해 적절한 물질은 중합체를 돕는 탄소 (예, 0.2-0.5%), 철 산화물, 산화 제2철 (예를 들어, 0.2-0.5%) 또는 이산화티탄 (예, 0.5-1.0%)과 같은 불투명화 물질이다.
- [0119] 예를 들어, 다수의 소 단위의 각각, 예를 들어 캡슐 구획, 링커 소-단위, 또는 이들의 조합의 각각은 동일하거나 상이한 중합체(들)를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 다수의 소-단위, 예를 들어 캡슐 구획, 링커 소-단위, 또는 이들의 조합의 각각은 동일하거나 상이한 약물 물질을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 각각의 소-단위는 동일한 약물 물질을 함유할 수도 있지만, 상이한 속도, 환자에게 투여 후 상이한 시간 또는 환자의 위장계의 상이한 위치에서 환자의 위장관으로 내용물을 방출한다. 대안적으로, 각각의 소-단위는 상이한 약물 물질을 함유할 수도 있고, 각각은 환자의 위장계에 투여 또는 배치된 후에 동일하거나 상이한 속도 또는 시간에 방출될 수도 있다.
- [0120] 예를 들어, 2개 이상의 소-단위, 예를 들어 2개의 캡슐 구획 또는 링커는 각각 상이한 약물 물질 및/또는 상이

한 약물 물질 제형, 및/또는 상이한 제형에서 동일한 약물을 함유할 수도 있고, 그 결과 상이한 방출 속도 양상을 가진 2 이상의 약물 물질의 조합, 또는 그의 제형을 환자에게 투여할 수도 있다.

- [0121] 본 발명의 투여 형태는 특정한 투여 요건으로 맞추어진 투여 형태를 제공하기 위하여 약물 함량 및/또는 약물 내용물 방출 특징이 상이한 소-단위들을 함께 조립할 수 있다.
- [0122] 각각의 소-단위의 치수 및 형태 및 전체 조립된 투여 형태는, 안에 함유된 물질의 성질 및 양, 의도하는 투여 방식 및 의도하는 수용자에 의하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여를 위해 의도된 투여 형태는 경구 투여를 위해 공지된 캡슐과 유사한 형태 및 크기일 수도 있다.
- [0123] 투여 형태는 경구 투여를 위해 적절한 하나 이상의 약물 물질을 함유하는 경구 투여 형태로서 제시하기 위해 특히 적절하고, 모든 유형의 약물 물질을 위해 적절한 것으로 보인다.
- [0124] 캡슐 구획에 함유된 약물 물질(들)은, 어떠한 적절한 형태로, 예를 들어 분말, 과립, 콤팩트, 마이크로캡슐, 겔, 시럽 또는 액체로서 존재할 수도 있으며, 단 캡슐 구획 벽 물질이 후자 3개 형태의 액체 내용물에 대해 충분히 불활성이어야 한다. 구획의 내용물, 예를 들어 약물 물질을 표준 방법, 예컨대 캡슐을 충전하기 위해 통상적으로 사용되는 것, 예컨대 투여 핀 또는 다이 충전에 의해 구획 내로 도입할 수도 있다.
- [0125] 소-단위는 그들의 약물 내용물 방출 특징에서 서로 상이할 수도 있고, 이것은 다양한 방식으로 달성될 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 고형물 소-단위 및/또는 캡슐 구획은 실질적으로 즉시 방출될 수도 있고, 다시 말해서 섭취 시 또는 위에 도달 시에 실질적으로 즉시 약물 내용물을 방출한다. 이것은 예를 들어 실질적으로 즉시 약물 내용물을 방출하기 위해 용해, 붕괴 또는 달리 파괴되는 기질 중합체 또는 캡슐 구획 벽에 의하여 달성될 수도 있다. 일반적으로, 즉시-방출 소-단위는 바람직하게는 캡슐 구획에 의해 제공된다. 다른 소단위는 대안적으로 소단위 위에 장용성 코팅물을 포함하는 즉시 방출 소단위일 수도 있다.
- [0126] 예를 들어, 하나 이상의 고형물 소-단위 및/또는 캡슐 구획은 지속-방출 소-단위일 수도 있다. 바람직하게는, 중합체의 벌크 기질이 얇은 벽 캡슐 내의 약물 내용물을 방출하기 위해 더욱 느리게 용해되거나 분산될 수 있기 때문에, 이들은 고형물 소-단위이다.
- [0127] 예를 들어, 하나 이상의 고형물 소-단위 및/또는 캡슐 구획은 환자의 위장계에서 특정한 미리결정된 시점에 약물 내용물을 방출하는 맥동-방출 소-단위일 수도 있다. 이것은 한정된 pH 환경에서만 용해되거나 분산되는 중합체 물질, 예컨대 상기 언급된 HPMC-AS 또는 특정한 유드라지트<sup>(R)</sup> 중합체, 예를 들어 산 불안정성 유드라지트<sup>(R)</sup> E100의 사용에 의해 달성될 수도 있다.
- [0128] 예를 들어 상기-기재된 캡슐 구획-링커-캡슐 구획 투여 형태에서, 하나의 캡슐 구획은 효과적으로 즉시 방출될 수도 있고 다른 구획은 지속, 지연 또는 맥동 방출될 수도 있다. 이를 달성하기 위하여, 예를 들어 하나의 캡슐 구획은 캡슐 구획이 위 또는 소화관의 상부에서 약물 내용물을 방출하도록 하는 중합체 물질로 이루어질 수 있으며, 링커 (두 번째 구획을 위한 마개로 작용) 및 두 번째 구획 자체는 장 환경에서만 약물 내용물을 방출하는 물질, 예를 들어 상기 기재된 장용성 중합체로 만들어질 수 있다.
- [0129] 소-단위가 그의 약물 물질 내용물을 방출하는 시간 또는 위-장관 내의 위치 결정은, 예를 들어 소-단위 물질의 성질, 예를 들어 고형물 소-단위 기질 중합체 또는 캡슐 구획 벽 물질에 의해, 또는 마개에 의해 폐쇄된 말단 구획의 경우에 마개 물질의 성질에 의해 달성될 수도 있다. 예를 들어, 상이한, 예를 들어 인접한 구획의 벽은, 상이한 약물 방출 특징을 가진 상이한 구획을 부여하기 위하여, 상이하거나 또는 그들의 용해 또는 붕괴 특징이 상이한 중합체로 이루어질 수 있다. 유사하게는, 예를 들어 상이한, 예를 들어 인접한 고형물 소-단위의 중합체 기질 물질은, 상이한 약물 방출 특징을 가진 상이한 고형물 소-단위를 부여하기 위하여, 상이하거나 또는 그들의 용해 또는 붕괴 특징이 상이한 중합체로 만들어질 수도 있다.
- [0130] 예를 들어, 기질, 벽 또는 마개 물질은 위에서 약물 물질을 방출하기 위하여 위 pH에서 용해되거나 분산되는 중합체일 수도 있다. 대안적으로, 상이한 구획들의 벽 물질은 상이할 수도 있고, 그 결과 상이한 구획들이 상이한 방출 특징을 갖는다.
- [0131] 예를 들어, 링커 또는 마개 소-단위 또는 캡슐 구획은 각각 장에서 약물 물질을 방출하도록 소장 또는 대장의 pH에서 용해되거나 분산되는 장용성 중합체를 포함하는 기질 또는 벽 또는 마개를 가질 수도 있다. 적절한 중합체는 예를 들어 US 5,705,189에 기재되어 있다.
- [0132] 추가로 또는 대안적으로, 벽 재료는 구획 간에 두께가 다를 수도 있으며 그 결과 더 두꺼운 벽 구획은 더 얇은

벽 구획에 비해 더욱 느리게 붕괴된다.

- [0133] 추가로 또는 대안적으로, 구획 벽 또는 마개는 우선적으로 용해되는 취약한 부위 또는 지점을 가질 수도 있고, 이에 의해 약물 물질 내용물의 방출 개시 시간 및/또는 방출 속도를 결정할 수도 있다. 예를 들어, 이러한 취약한 지점은 구멍, 예를 들어 작은 구멍, 예를 들어 구획 벽 또는 마개에서 레이저로 뚫은 구멍을 포함할 수도 있고, 이러한 구멍은 소화관에서 미리 결정된 지점에서 용해되는 중합체 물질, 예를 들어 장용성 중합체 물질의 필름으로 밀폐되고/되거나 도포된다. 예를 들어, 이러한 취약 지점은 캡슐 구획이 형성되는 성형 공정 동안에 형성되는 캡슐 구획 벽에서 더 얇은 부분을 포함할 수도 있다.
- [0134] 소-단위는 추가로 또는 대안적으로 그들의 약물 방출 특징을 조절하는 표면 또는 기타 구조적 특징을 가질 수도 있다. 예를 들어, 고품질 소-단위에는 더욱 큰 표면적을 생성하기 위해 내부 구멍 또는 홈이 제공될 수도 있다. 예를 들어, 고품질 소-단위는 중공 원통형, 도넛모양, 또는 원주곡선의 형태일 수도 있고, 이러한 형태는 액체 매질 중에서 1차 용해 또는 부식되는 경향이 있고 그에 상응하여 그에 분산된 약물 내용물이 1차 방출되는 경향이 있는 것으로 알려져 있다.
- [0135] "제약학적으로 허용가능한 약제"는, 이에 한정되지 않지만 여기에 기재된 것과 같은 약물, 단백질, 펩티드, 핵산, 영양제를 포함한다. 이러한 용어는 여기에 정의된 치료 활성 약제, 생체활성 약제, 활성 약제, 치료제, 치료 단백질, 진단제 또는 약물(들)을 포함하고 유럽 연합 가이드(European Union Guide) 내지 우수 제조 관리 기준(Good Manufacturing Practice)의 지침에 따른다. 이러한 물질은 질병의 진단, 치유, 경감, 치료 또는 예방에서 약리학적 활성 또는 기타 직접적인 효과를 제공하거나, 또는 신체의 구조 및 기능에 영향을 미치는 것으로 생각된다. 물질은 진단제, 예컨대 영상화 시약 및/또는 방사능 표지 화합물을 포함할 수도 있다. 그들은 포유동물에서 사용될 수도 있거나 인간에서 사용될 수도 있다. 약리학적 활성은 질병 상태의 예방 또는 치료일 수도 있다. 여기에서의 약제는 소 분자 치료제뿐만 아니라 펩티드 및 단백질을 포함한다. 여기에 기재된 제약학적 조성물은 임의로 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 활성 약제, 생체활성 약제, 활성 약제, 치료제, 치료용 단백질, 진단제, 또는 약물(들) 또는 여기에 분포된 성분을 포함할 수도 있다.
- [0136] 여기에서 사용된 용어 "활성 약제", "약물 일부" 또는 "약물"은 모두 서로 바꾸어 사용될 수 있다.
- [0137] 용어 "금형" 및 "주형"은 서로 바꾸어 사용될 수도 있다.
- [0138] 활성 약제의 수용성은 미국 약전에 의해 정의된다. 따라서, 여기에서 정의된 것과 같은 매우 가용성, 자유 가용성, 가용성 및 부족한 가용성의 기준을 충족하는 활성 약제가 본 발명에 포함된다.
- [0139] 적절한 약물 물질은, 이에 한정되지 않지만 진통제, 항-염증제, 구충제, 항-부정맥제, 항생물질 (페니실린 포함), 항응고제, 항우울제, 항당뇨병제, 항간질제, 항히스타민제, 항고혈압제, 항무스카린제, 항미코박테리아제, 항신생물제, 면역억제제, 항갑상선제, 항바이러스제, 불안완화 진정제 (최면제 및 신경이완제), 수렴제, 베타-아드레날린수용체 봉쇄제, 혈액 제제 및 대체품, 심장 수축제, 코르티코스테로이드, 기침 억제제 (거담제 및 점액용해제), 진단제, 이뇨제, 도파민유사약물 (항파킨슨병 제), 지혈제, 면역제, 지질 조절제, 근육 이완제, 부교감신경흥분제, 부갑상선 칼시토닌 및 비포스포네이트, 프로스타글란딘, 방사능제제, 성 호르몬 (스테로이드 포함), 항-알레르기 제, 자극제 및 식욕감퇴제, 교감신경흥분제, 갑상선 약제, PDE IV 억제제, NK3 억제제, CSBP/RK/p38 억제제, 항정신병제, 혈관확장제 및 크산틴을 포함하는 각종 공지된 부류의 약물로부터 선택될 수 있다.
- [0140] 바람직한 약물 물질은 경구 투여 및 정맥내 투여를 위한 것을 포함한다. 이러한 부류의 약물의 설명 및 각각의 부류에 속하는 종의 목록은 문헌 [Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Edition, The Pharmaceutical Press, London 1989] (그의 개시내용은 여기에서 전체가 참고문헌으로 포함된다)에서 찾아볼 수 있다. 약물 물질은 통상적으로 입수가 가능하고/하거나 당 기술분야에 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0141] 중합체 배합물은 바람직하게는 공지된 제약학적 중합체로부터 선택될 수 있다. 이러한 중합체의 물리-화학적 특징뿐만 아니라 최종 사출 성형 성분의 두께는 투여 형태의 설계, 예컨대 급속 용해, 즉시 방출, 지연 방출, 변형 방출, 예컨대 지속 방출, 조절 방출 또는 맥동성 방출 등을 지시할 것이다.
- [0142] 중합체 배합물은 선택된 성분들이 압출 기계의 공급 호퍼 내에 공급되는 고온 용융 압출물을 제조하기 위해 공지된 방법에 의해 만들어진다. 적절히 공지된 장치는 여기에서 배합물의 고온 용융 압출을 제조하기 위해 쉽게 이용될 수 있다.
- [0143] 본 발명은, 산성 보호를 위한 필름 코팅을 필요로 하지 않는, 적절한 캡슐 외피 및/또는 링커로 성형된 제형에

관한 것이다. 적절하게는, 바람직한 소단위, 예를 들어 캡슐 외피, 링커, 말단캡 등이 기계적 접합에 의해 조립될 수 있고, 단일 단위에서 방출 양상의 범위를 제공하기 위하여 다른 장용성 외피 또는 다른 외피 제형과 쉽게 조합될 수 있다.

[0144] 이에 한정되지 않지만 다음과 같은 다수의 요인에서 허용가능한 성능을 기초로 하여 적절한 제형이 선택된다:

- [0145] 1. 압출 적합성;
- [0146] 2. 각종 소단위 또는 성분으로 사출 성형되는 능력;
- [0147] 3. 물리적 안정성 (비틀림, 수축, 균열 없음 등);
- [0148] 4. 존재하는 중합체에 대해 화학적 안정성;
- [0149] 5. 링커 또는 고형물 기질 소단위로 수동/자동 조립(고정)될 수 있는 능력;
- [0150] 6. 방출이 일어나지 않고 산성 매질에서 적어도 2시간 견딜 수 있는 능력;
- [0151] 7. 45분 미만 내에 pH 6 초과에서 용해/방출

[0152] 따라서, 본 발명의 다른 측면은, 예컨대 기계적 힘, 예를 들어 고정 또는 용접에 의해 쉽게 조립될 수 있는, 여기에 설명된 제형 및 적절한 링커 제형에 따라 제조된 캡슐 외피를 함유하는 다성분 투여 형태이며, 투여 형태는 장용성 방출 양상을 제공하기 위해 외부 코팅과 같은 어떠한 추가의 조작을 필요로 하지 않는다. 이러한 다성분 투여 형태는 원하는 바에 따라 즉시 방출 또는 두 번째 맥동성 캡슐 또는 링커 성분을 포함하도록 더욱 연장될 수 있다.

[0153] 따라서, 본 발명의 하나의 측면은 다수의 소-단위를 포함하는 다성분 투여 형태이고, 여기에서 각각의 소-단위는

[0154] (a) 약물 물질을 보유하도록 구성된 내부 공간을 적어도 부분적으로 한정하고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 첫 번째 벽 부분을 포함하는 적어도 하나의 외피; 및

[0155] (b) 실질적으로 원통형 외부 표면을 갖고 위장 환경 내에서 용해되도록 구성된 두 번째 벽 부분을 포함하는 적어도 하나의 링커

[0156]로부터 선택되고;

[0157] 여기에서 약물 물질 함유 캡슐이 약 10 내지 70% w/w의 양으로 존재하는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS); 약 1 내지 약 20% w/w의 양으로 존재하는 가소제; 약 2% 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 윤활제; 및 약 10% 내지 약 60% w/w 양으로 존재하는 팽윤가능한 고형물을 포함하는 외피 벽 및 약물 물질을 함유하고; 적어도 환자에게 투여하기 전에 조립된 투여 형태로 기계적으로 용접하거나 기계적으로 연결시킨다.

[0158] 다성분 투여 형태에서 사용하기 위해 적절한 링커 또는 연결 소-단위는 에틸셀룰로스, 스테아릴 알콜, 글리세롤 및 BHT (부틸화 히드록시톨루엔)으로 구성된다.

[0159] 다성분 투여 형태에서 사용하기 위해 다른 적절한 링커 또는 연결 소-단위는 유드라지트 RL100, HPC, 및 스테아릴 알콜로 구성된다.

[0160] 적절하게는, 다성분 투여 형태에서 캡슐 성분의 적어도 하나는 실질적으로 지속 방출이고, 다성분 투여형태에서 두 번째 캡슐 외피는 본 발명의 제형일 수도 있고 아닐 수도 있다.

[0161] 적절하게는, 청구의 범위에 따른 다성분 투여 형태의 적어도 하나는 실질적으로 즉시 방출인 두 번째 약물 물질-함유 캡슐 구획을 더욱 포함한다.

## [0162] 실시예

[0163] 본 발명은 하기 실시예를 참조로 하여 더욱 설명될 것이고, 실시예는 단순히 예증을 위한 것이고 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 모든 온도는 섭씨로 주어지고; 모든 용매는 달리 나타내지 않는 한 입수가 가능한 최고 순도이다.

[0164] 표 1은 HPMC-AS를 함유하도록 만들어지고 시험된 제형의 요약을 제공한다.

표 1

번호	제형 내의 % w/w			
	HPMC AS-LG	트리아세틴	스테아릴 알콜	용해 조절제 (중합체)
1	67.5	22.5	10	0
2	90	0	10	0
3	80	10	10	0
4	85	5	10	0
5	60	10	10	20 (클루셀® EF)
6	60	10	2.5	27.5 (클루셀® EF)
7	60	20	0	20 (클루셀® EF)
8	60	0	20	20 (클루셀® EF)
9	60	10	10	20 (파마코트® 603)
10	40	2.5	10	47.5 (클루셀® EF)
11	55	10	2.5	32.5 (클루셀® EF)
12	40	17.5	2.5	40 (클루셀® EF)
13	70	6.25	6.25	17.5 (클루셀® EF)
14	70	10	10	10 (클루셀® EF)
15	62.5	13.75	4.38	19.38 (클루셀® EF)
16	40	10	6.25	43.75 (클루셀® EF)
17	55	13.75	6.25	25 (클루셀® EF)
18	70	13.75	2.5	13.75 (클루셀® EF)
19	55	6.25	10	28.75 (클루셀® EF)
20	70	10	10	10 (클루셀® EF)
21	62.5	6.25	8.13	23.13 (클루셀® EF)
22	55	10	2.5	32.5 (클루셀® EF)
23	55	2.5	10	32.5 (클루셀® EF)
24	40	10	10	40 (클루셀® EF)
25	70	17.5	2.5	10 (클루셀® EF)
26	70	6.25	6.25	17.5 (클루셀® EF)
27	40	10	10	40 (클루셀® EF)
28	47.5	10	4.38	38.13 (클루셀® EF)

[0165]

[0166] 제형 # 1, 2, 4 및 7은 작업불가능한 것으로 결정되었으며, 제형 #26도 작업불가능한 것으로 밝혀졌고 원하는 8:1 비율을 벗어나는 성분 비율의 예이다.

[0167] 표 2는 기본 중합체로서 HPMC AS-MG 또는 HPMC AS-HG로 만들어진 제형의 요약을 제공한다.

표 2

번호	제형 내의 % w/w			
	HPMC AS (등급)	트리아세틴	스테아릴 알콜	용해 조절제 (중합체)
29	90 (MG)	10	0	0
30	60 (MG)	10	10	20 (클루셀® EF)
31	60 (HG)	10	10	20 (클루셀® EF)

[0168]



[0169] 상기 표에서 제형 #29는 작업불가능한 것으로 결정되었다.

[0170] 스테아릴 알콜 및 HPMC-AS:트리아세틴의 추가의 제형을 만들었으며, 이것은 40/75 ℃에서 물리적 안정성을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 7:1의 HPMC-AS:트리아세틴 비율을 사용하여, 하기 HPMC-AS (LG) 외피 제형은 30/65 ℃ 및 40/75 ℃에서 저장 시 1개월간 완벽하였고 최소의 색 변화로 물리적으로 안정한 것으로 밝혀졌다.

### 표 3

1. 70% HPMC-AS (LG) / 13.75% HPC (예컨대 EF) / 6.25% SA / 10% 트리아세틴
2. 60% HPMC-AS (LG) / 25.18% HPC (예컨대 EF) / 6.25% SA / 8.57% 트리아세틴
3. 50% HPMC-AS (LG) / 36.61% HPC (예컨대 EF) / 6.25% SA / 7.14% 트리아세틴
4. 40% HPMC-AS (LG) / 48.04% HPC (예컨대 EF) / 6.25% SA / 5.71% 트리아세틴
5. 30% HPMC-AS (LG) / 59.46% HPC (예컨대 EF) / 6.25% SA / 4.29% 트리아세틴
6. 20% HPMC-AS (LG) / 70.89% HPC (예컨대 EF) / 6.25% SA / 2.86% 트리아세틴

[0171]

[0172] 본 발명의 다른 구현양태는 압출되고 사출 성형된 표 4의 추가의 제형을 포함한다.

### 표 4

1. HPMC-AS (LG) 62.75%, 21% HPC (예컨대 SSL) / 6.25% SA / 10% 글리세롤
2. HPMC-AS (LG) 62.75%, 24.5% HPC (예컨대 EF) / 6.5% SA / 6.25% 글리세롤
3. HPMC-AS (LG) 62.75%, 24.5% HPC (예컨대 SSL) / 6.5% SA / 6.5% TEC
4. HPMC-AS (LG) 62.75%, 24.5% HPC (예컨대 EF) / 6.5% SA / 6.5% TEC

[0173]

[0174] 하기 추가의 표 5 내지 10은, 여기에 기재된 바와 같이 투여 형태 성분으로 적절히 압출되고 성형될 수도 있는 본 발명의 대표적인 조성물을 나타낸다. 제형을 모두 w/w % 양으로 표현한다. 모든 제형을 하기 언급된 일반적인 고온 용융 압출 및 사출 성형 방법을 사용하여 캡슐 외피로 압출하고 사출 성형하였다.

표 5

번호	HPMC AS-LG	HPC (예컨대 클루셀 EF)	HPC ( 예컨대 SSL)	HPMCP (예컨대 HP 50/55S/55)	글리세롤	TEC	트리아세틴	스테아릴 알콜
1	60	20					10	10
2	60	27.5					10	2.5
3	40	40					17.5	2.5
4	62.75	24.5					6.5	6.25
5	62.75	24.5			6.5			6.25
6	62.75	24.5				6.5		6.25
7	62.75		24.5			6.5		6.25
8	62.75		24		10			3.25
9	62.75	24			10			3.25
10	59.5	22					12	6.5
11	59			24.5 (50)	10			6.5
12	59			24.5 (55S)	10			6.5
13	59			24.5 (50)		10		6.5
14	59			24.5 (50)			10	6.5
15	59			19.5 (50)			15	6.5
16	59			19.5 (50)		15		6.5
17	41			40.5 (50)			12	6.5
18	59			19.5 (55S)			15	6.5
19	62.75	24.5			6.25			6.5
20	50		15	15 (50)	5	10		5
21	61.4	18.9			13			6.7
22	70.1	10.2			13			6.7

[0175]

표 6

번호	HPMC AS-LG	HPC ( 예컨대 SSL)	HPMCP (HP 50)	HPMCP (예컨대 HP 55S/55)	글리세롤	TEC	프로필렌 글리콜	스테아릴 알콜	HPMC (예컨대 파마코트 603)
1	61.4		20.5		4.3		8.7	5.1	
2	60		20		5		10	5	
3	60		20			5	10	5	
4	59		18.5		7.5		10	5	
5	57	3	20		5		10	5	
6	60		20			5	10	5	
7	74				5		10	6	5
8	56			18 (55)	5		10	6	5
9	56			18 (55S)	5		10	6	5
10	56		18		5		10	6	5
11	53	3	18		5		10	6	5
12	60		20			5	10	5	
13	57	3	20		5		10	5	
14	50	7	20		5		10	5	3
15	45	20	15		5		10	5	
16	45	20	15		10		5	5	
17	50	20	15		5		5	5	
18	50	15	15		5		10	5	
19	59		19.5			10	5	6.5	
20	56.2		18.5			9.5	4.8	6.2	4.8
21	58.5	3	18.5		5		10	5	
22	56		18		5		10	6	5

[0176]

표 7

번호	HPMC AS-LG	HPMCP (예컨대 HP 50)	TEC	트리아세틴	프로필렌 글리콜	ATBC	스테아릴 알콜	TiO2	옐로우 FeO
1	58.5	20		10	5		6.5		
2	58	19.5		11	4		6.5	.75	.25
3	58	19.5	4	11			6.5	.75	.25
4	60	19		15			5	.75	.25
5	58	19.5		15			6.5	.75	.25
6	61.75	20.75			10		6.5	.75	.25
7	39	39		15			6	.75	.25
8	61.75	20.75				10	6.5	.75	.25
9	58	19.5				15	6.5	.75	.25
10	58	19.5		15			6.5	.75	.25

[0177]



표 8

번호	HPMC AS-LG	HPC ( 에컨대 클루셀 EF)	HPC ( 에컨대 SSL)	HP 50	글리세롤	Peg 400	타르 타르산	스테아릴 알콜	CaCO <sub>3</sub>	계면 활성제 (에컨대 트윈80)
1	62.75	19.5			6.5		5	6.25		
2	61.75		20.75			10		6.5		1
3	60.75			20.75		10		6.5	2	
4	59			19.5		15		6.5		
5	62.75		24.5			6.25		6.5		

[0178]

표 9

번호	HPMC AS-LG	HPC ( 에컨대 클루셀 EF)	HPC ( 에컨대 SSL)	글리세롤	트리아세틴	스테아릴 알콜	SDS	TiO <sub>2</sub>	BHT
1	62.75	21.75			8	6.5		1	
2	62.75	21.75		8		6.5		1	
3	62.75		21.75	8		6.5		1	
4	62.75	20		10		6.25	1		
5	62.75	23		10		3.25	1		
6	62.75		20	10		6.25	1		
7	62.75		23	10		3.25	1		
8	59	20			10	20			1

[0179]

표 10

번호	HPMC AS-LG	HP 50	트리아세틴	미글리올	스테아릴 알콜	엠버라이트 IRP88	TiO <sub>2</sub>	엘로우 FeO
1	59	17	15		5	3	.75	.25
2	61.75	20.75		10	6.5		.75	.25
3	59	24.5		10	6.5			

[0180]

[0181] 고온-용융 압출

[0182] 고온 용융 압출에 앞서서, 상기 기재된 제형 (HPMC AS, 스테아릴 알콜 및 용해 조절 중합체)의 분말 부형제를 통 배합기를 통해 배합하였다. 일반적으로 120-120-115-110-90-20 ℃의 다이로부터 공급 구멍까지의 온도 양상 범위 및 200 rpm의 축 속도를 가진 프리즘 16 mm 동시-회전 이축 압출기에서 압출을 수행하였다. 상기 실시예를 위한 온도 범위는 10 ℃ +/-로 변할 수도 있다. 압출기는 중량 측정 분말 공급장치에 의해 공급하고, 액체인 트리아세틴을 길스턴 미니펄스(Gilston Minipuls) 2 연동 펌프를 통해 첨가하고, 전체 조합된 공급 속도를 대략 1.0 kg/hr로 설정하였다. 제형을 3 mm 다이로 통해 압출하여 가닥을 생성한 다음 통풍 냉각시킨 다음 펠릿화하였다.

[0183] 사출 성형

[0184] 상기 고온-용융 압출 공정으로부터 생성된 펠릿을 MCP 12/90 HSP 미니 성형장치를 사용하여 0.5 mm의 벽 두께를

가진 원형 9.0 mm 직경×6.9 mm 높이 캡슐 외피 또는 7.7 mm 직경×9 mm 높이 캡슐 외피 내로 사출 성형하였다. 전형적으로, 축, 플런저 및 통 온도를 120-140 °C로 설정하고 탐침 온도를 상부 온도로서 170 내지 약 190 °C로 설정하였다.

[0185] 장용성 보호 또는 방출 단독을 위한 용해 시험은 많은 경우에서 제형 허용성의 좋은 예언자가 아닌 것으로 밝혀졌다. 다수의 제형은 유사한 방출 양상을 제공하고, 안정성 또는 인장 강도에 관한 추가의 조사가 필요할 수도 있다.

[0186] 용해 시험의 적어도 3개의 공지된 방법: 장용성 투여 형태를 위해 전형적으로 수행되는 시험과 동시에 일어나는 pH 전환 방법을 사용하여 표준 USP 장용성 보호 시험을 모방하기 위한 USP II 패들 방법; 1분 당 10회 침지 (DPM)의 설정된 교반 속도를 사용하여 더욱 생체-적합성일 수도 있는 USP III 시험; 및 생체내 성능에 더욱 관련되는 2시간 장용성 시험 (싱커가 사용되지 않기 때문에 투여 형태가 부유하고 가라앉을 수 있음)을 사용하여 장용성 외피를 시험할 수도 있다.

[0187] 제형이 방출 전에 산성 환경을 견딜 수 있는 최대 시간을 결정하기 위하여 USP III이 또한 사용된다. 이 시험은 모든 단위가 빠른 방식으로 위에서 방출되지 않는다는 가정을 이루고, 높은 pH 장 영역에 이르르기 전에 장 기간 동안 (위에서) 유지될 수 있다. 따라서, 이 시험은 적어도 6시간 동안 낮은 pH 상에서 단위를 유지시키고 방출을 점검함으로써 수행된다.

[0188] USP II 방법

[0189] 사출 성형된 외피를 마커 약물로서 파라아세타몰과 함께 투여하고 8.35 mm 직경, 3.80 mm 높이 사출 성형 링커 단위에 고정함으로써 밀봉하였다. pH 1.6 0.1N 염산 중에 2시간에 이어서 0.06% 소듐 도데실 설페이트를 가진 pH 6.8 인산염 완충액에 2 시간 넣어서 1분 당 100 회전에서 USP2 패들 방법을 통해 용해도 분석을 수행하였으며, 단위를 일본 케이지 싱커에서 용기에 놓아두었다.

[0190] USP III 방법

[0191] 사출 성형된 외피를 마커 약물로서 메트포르민과 함께 투여하고 8.35 mm 직경, 3.80 mm 높이 사출 성형 링커 단위에 고정함으로써 밀봉하였다. pH 1.2 모의 위액 중에 2시간에 이어서 pH 6.8 모의 장액에 6 시간 넣어서 1분 당 10회 침지로 USP3 방법을 통해 용해도 분석을 수행하였으며, 단위를 싱커없이 통 안에 넣어두었다.

[0192] 상기 방법은 산성 상으로서 pH 1.2 SGF 또는 pH 1.6 0.1N HCl, 및 pH 6.8 SIF 또는 pH 6.8 인산염 완충액을 사용하였다. pH가 산성 상에서 낮게 유지되고 (이상적으로 <2), 높은 pH 상이 대부분의 경우에 pH 5.5 초과로 존재하는 장용성 중합체를 위해 pH 용해도 역치 이상인 한, 이러한 매질은 필수적으로 서로 바꿀 수 있다.

[0193] 최종 IR/ER 제형의 USP II/III

[0194] 상이한 제형의 외피를 가진 완전한 단위가 단일 투여 형태로부터 가변 방출 양상을 제공할 수 있음을 입증하기 위하여, 동일한 치수의 즉시 방출 외피를 사용하여 외피를 시험하였다. 도 6은 IR 및 장용성 외피를 포함하는 완전한 단위를 나타내는 전형적인 USP II 그래프를 보여준다.

[0195] 마커 약물로서 사용된 메트포르민과 함께 투여된 사출 성형된 외피를, 달리 표시되지 않는 한 8.35 mm 직경, 3.80 mm 높이 사출 성형된 링커 단위에 고정함으로써 밀봉하였다. pH 1.2 모의 위액 중에 2시간에 이어서 pH 6.8 모의 장액에 6 시간 넣어서 1분 당 10회 침지로 USP3 방법을 통해 용해도 분석을 수행하였으며, 단위를 싱커없이 통 안에 넣어두었다.

[0196] 하기 링커 제형을 사용하였다:

[0197]	링커 조성:	에틸셀룰로스 (N22 등급, 아쿠알론)	84% (모두 w/w)
[0198]		스테아릴 알콜	10%
[0199]		글리세롤	5%
[0200]		BHT (부틸화 히드록시톨루엔)	1%

[0201] 16 mm 이축 압출기를 사용하여 120-130 °C 범위의 온도에서 이러한 링커 성분의 압출을 수행하였으며, 샘플을 성형하여 160-180 °C 온도에서 링커 성형된 성분을 형성하였다.

[0202]	RL 링커 조성:	유드라지트 RL100	25.00% w/w
--------	-----------	-------------	------------

- [0203] HPC, 예컨대 클루셀 EF 63.00
- [0204] 스테아릴 알콜 12.00
- [0205] 공정 조건
- [0206] 압출/사출 성형: 압출 - 1.2 kg/hr 다이 온도. 110 °C, 200 rpm 축, 토크 35%, 다이 압력 1바; 사출 성형 - 만족스런 0.5 mm 벽 단편 외피, 180 °C 탐침 온도.
- [0207] 대안적인 링커 제형:
- [0208] 2개 수준의 가소제 트리아세틴 및 윤활제 스테아릴 알콜과 조합되는 HPMC-AS HG (6.5-7.0에서 용해)의 고 분자량 등급을 사용하여, 2개의 제형을 만들고 시험하였다.
- [0209] 제형 내 함량 (% w/w)
- |                   | A  | B  |
|-------------------|----|----|
| [0210] HPMC AS-HG | 90 | 85 |
| [0211] 트리아세틴      | 5  | 10 |
| [0212] 스테아릴 알콜    | 5  | 5  |
- [0213]
- [0214] 5% w/w 수준의 트리아세틴과 함께 HPMC-AS LG (pH 5.5) 및 MG (pH 5-5.6)을 사용하여 유사한 제형을 만들었다.
- [0215] 2개의 대안적인 가소제, 글리세롤 및 트리에틸 시트레이트를 사용하여 HPMC-AS HG 중합체로부터 링커를 제조하였다. 양쪽 경우에, 대안적인 가소제를 5% w/w 수준으로 첨가하였다. 스테아릴 알콜은 양쪽 경우에서 5% w/w 수준으로 존재하였다. 글리세롤 제형을 위한 최대 압출기 토크가 초과되고, 트리아세틴 가소화 제형에 의해 생성되는 토크에 일치시키기 위하여 글리세롤 수준을 10% w/w로 증가시켜야 한다는것이 주목되며, 이는 글리세롤이 이 조성물을 위해 트리아세틴보다 덜 효과적인 가소제임을 시사한다. 반대로, 트리에틸 시트레이트 제형은 비교 트리아세틴 제형과 유사한 토크로 시행되었다.
- [0216] 120-120-115-110-90-20 °C의 다이로부터 공급 구멍까지 온도 양상 및 200 rpm의 축 속도를 가진 프리즘 16mm 공동-회전 이축 압출기에서 링커 배합물의 압출을 수행하였다. 압출기를 중력 분말 공급장치에 의해 공급하고 길스톤 미니펄스 2 연동 펌프를 통해 액체인 트리아세틴을 첨가하였으며 조합된 총 공급물을 대략 1.0 kg/hr와 동일하게 설정하였다. 제형을 3 mm 다이를 통해 압출하여 가닥을 생성하고 이어서 통풍 냉각한 다음 펠릿화하였다.
- [0217] 결과
- [0218] 일반적으로, 제형을 압출하고 펠릿화를 위해 적절한 가닥을 형성할 수 있다. 제형에서 가소화제의 수준은 외피의 전체 유연성을 결정하는데 도움이 된다. 성형가능한 것으로 설명된 제형의 일부는 이들을 상업화에 부적합하게 만드는 특징을 가진 부품을 생성할 수 있고, 예를 들어 이것은 너무 취약해서 고정하기 어렵고 빈번히 균열되는 경향이 있으며 및/또는 과다한 연신을 갖고 있는 부품을 생성하는 것으로 인지된다.
- [0219] 윤활제, 예를 들어 스테아릴 알콜의 제거는 금형 공동에 들러붙는 부품을 생성하기 때문에 윤활제가 본 발명에서 제형을 위해 필요한 것으로 생각된다. 사출 성형 및 압출을 위해 용융 점도를 낮추기 위하여 트리아세틴을 단독으로 사용할 수 있는지의 여부를 평가하기 위해 스테아릴 알콜을 제형 5, 표 1로부터 완전히 제거하였다. 이러한 제형으로부터 완전한 부품을 형성할 수 없으며, 이는 가소제의 부적절한 양을 시사한다. 제형 11, 표 1에서, 가소제의 수준을 증가시켰으며, 이것은 금형 공동에서 들러붙는 외피를 생성하였다. 제거된 외피는 완벽하고 매우 유연성이지만 비탄성인 것으로 생각되고 변형 시에 그의 형태로 되돌아가지 않으며, 이는 외피가 과다-가소화되었음을 시사한다.
- [0220] 예를 들어 링커로의 부착을 위하여 유연성을 가진 부품을 생성하기 위해 적절한 가소제 수준이 요구되며, 이것은 안정한 성분을 생성하고 치수 보정된다. 이것을 표 1에서 제형 3 및 4의 관찰과 함께 예시한다.
- [0221] 제형 3 및 4, 표 1로부터 단위의 용해도 분석은, 위에서 2시간 동안 견디고 모의장액에서 방출을 나타내었다. 제형 4는 가변 용해도 양상을 생성하며; 제형 3에서 이 가변성이 감소되었다. 제형에 HPC (제형 6, 표 1)를 첨가하는 것은 위액에서 단위를 부분적으로 수화시킬 수 있다. 이것은 위 저항성을 여전히 제공하면서 장액에서의 방출 시간을 감소시킨다. 위액에서 8시간 동안의 용해도 분석은, 장 기간의 위 체류 후에 단위가 수화되긴

하지만 계속하여 위 저항성을 유지함을 나타내었다. 이러한 제형을 MG 및 HG를 대체하는 HPMC-AS 등급과 함께 반복하였다. 상이한 등급은 장액에서 방출 시간을 연장시키는 것으로 증명되었다. 도 1은 모의 위액에서 60% HPMC-AS (LG)/20% 클루셀 EF/10% 트리아세틴/10% 스테아릴 알콜 외피 (60:20:10:10 제형)의 용해도 양상을 증명한다.

[0222] 이러한 제형은 약 2시간 동안 SGF 액으로의 노출을 견디고 SIF로의 1시간 노출 내에 방출된다. 대부분, 본 발명의 캡슐 외피 성분과 함께 사용된 링커는 위 조건 하에서 불용성이고 소장에서 맥동성 방출 투여 형태로서 방출되는 투여 형태를 제공하는 것이 바람직하다.

[0223] 본 발명의 대표적인 제형을 위한 추가의 USP 3 방출 시간을 하기에 나타낸다. 이러한 방출 시간은 각각의 제형을 위해 "전형적인" 방출이다. 제형의 비교를 제공하기 위하여 모든 단위에 대해 동일한 크기/벽 구획 외피 및 동일한 링커, 예를 들어 RL100 링커 조성물을 사용하여, 동일한 시행 조건 하에 단지 USP 3 데이터만을 나타내었다.

[0224] 여기에 기재된 결과는 만들어진 모든 제형에 대해 충분하고 결정적인 설정을 제공하지 않으며, 단지 비교 목적을 위해 대표적인 방출 시간만을 나타낸다. 하기 표는 하나의 대표적인 샘플이다.

제형	장용성 보호 (>2시간)	pH 6.8에서 USP3 방출 시간
HPMC-AS/HP-50/스테아릴 알콜/HPC- SSL/글리세롤/프로필렌 글리콜 (58.5/18.5/5/3/5/10 %w/w)	있음	24-36 분
HPMC-AS/HP-50/스테아릴 알콜/파마코트 603/글리세롤/프로필렌 글리콜 (56/18/6/5/5/10 %w/w)	있음	36-72 분
HPMC-AS/스테아릴 알콜/파마코트 603/글리세롤/프로필렌 글리콜 (74/6/5/5/10 %w/w)	있음	44-80 분
HPMC-AS/HP-55/스테아릴 알콜/파마코트 603/글리세롤/프로필렌 글리콜 (56/18/6/5/5/10 %w/w)	있음	48-92 분
HPMC-AS/HP-50/PEG 400/스테아릴 알콜 (59/19.5/15/6.5% w/w)	있음	40-64 분

[0225]

제형	장용성 보호 (>2시간)	pH 6.8에서 USP3 방출 시간
HPMC-AS/HP-50/스테아릴 알콜/트리아세틴 시트레이트/프로필렌 글리콜/파마코트 603 (56.2/18.5/6.2/9.5/4.8/4.8 %w/w)	있음	44-64 분
HPMC-AS/HP- 50/트리아세틴/스테아릴 알콜 (59/19.5/15/6.5%w/w)	있음	48-64 분
HPMC-AS/HPC-SSL/스테아릴 알콜/SDS/글리세롤 (62.75/20/6.25/1/10%w/w)	없음/가변적	적용될 수 없음 (이미 방출)
HPMC-AS/클루셀 EF/스테아릴 알콜/글리세롤 (62.75/24.5/6.5/6.25%w/w) (에틸 셀룰로스 기재 링커로 수행)	있음	44-68 분
HPMC-AS/클루셀 EF/스테아릴 알콜/TiO2/트리아세틴 (62.75/21.75/6.5/1/8%w/w)	있음	60-120+ 분

[0226]

[0227]

본 발명의 제형과 함께 다수의 상이한 링커 변형체 (예를 들어, RL100, 에틸셀룰로스 및 HPMC-AS)를 시도하였다. RL100 링커는 더 오랜 기간에 걸쳐 팽윤되고 수화되는 경향을 나타내었다. 이것은 즉시 방출을 위해 적절한 제형에서 문제가 되지 않을 수도 있지만, 장기간 동안 위에서 유지되는 장용성 단위에서는 외피 용해를 통해서보다 오히려 링커를 통해 방출이 일어날 수 있기 때문에 문제가 될 수도 있다.

[0228]

이전에 성형된 HPMC-AS 링커는 일반적으로 RL100 링커보다 더 작은 것으로 밝혀졌고, 팽윤되지 않아서 충분히 용해되는 시간을 갖기 전에 외피 밖으로 나오는 링커가 얻어져서 종종 장용성 실패로 끝났다. 그러나, 이러한 제형이 산성 매질에서 수화되고 팽윤되는 것으로 밝혀졌기 때문에, 약 20% w/w으로 클루셀 EF를 가진 것과 같은 HPC를 함유하는 제형과 함께 HPMC-AS 및 에틸셀룰로스 링커가 사용될 수 있고, 따라서 조기 방출을 막기 위하여 링커를 외피 안으로 유지시킨다. 이것은 이전에 긴 시간의 방출 지체를 가진 제형을 더욱 빠르고 더욱 재현가 능한 방출로 변화시킬 수 있다.

[0229]

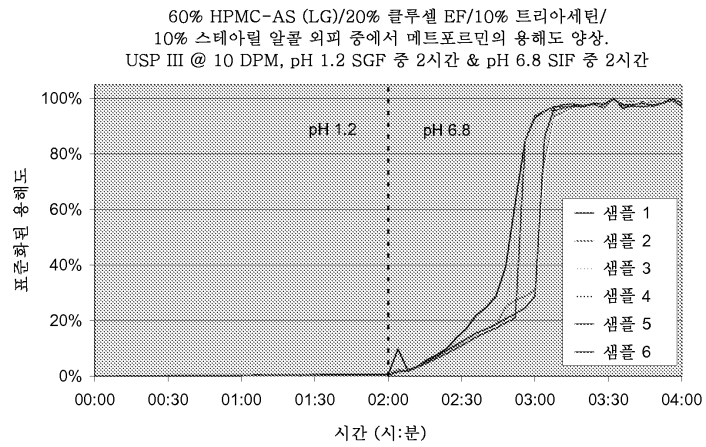
팽윤되는 것으로 알려진, 클루셀 EF를 함유하는 장용성 외피의 용해도 양상은 RL 100 링커와 함께 사용될 때 방출 속도를 느리게 낮출 것이다. 반대로, 에틸 셀룰로스 링커를 사용하면, 방출이 훨씬 빠르고 더욱 지속적이며, 도 2에서 볼 수 있듯이 RL 100 링커에서 60-120분 내지 에틸 셀룰로스 링커에서 44-68분으로 진행된다.

[0230]

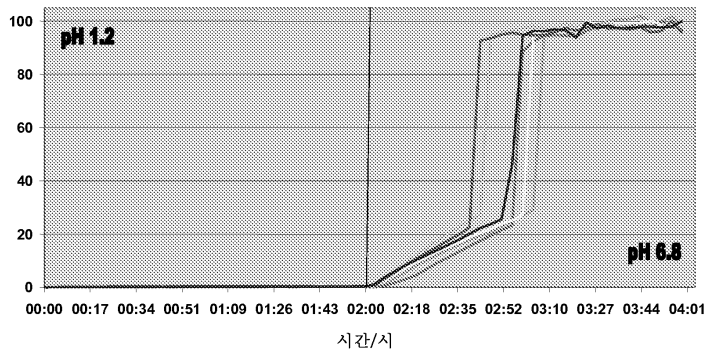
상기 상세한 설명은 본 발명의 바람직한 구현양태를 포함하는 본 발명을 충분히 개시한다. 여기에 구체적으로 개시된 구현양태의 변형 및 개선이 하기 청구의 범위에 속한다. 추가의 노력 없이, 당업자라면 이전의 상세한 설명을 사용하여 본 발명을 충분한 정도까지 이용할 것으로 생각된다. 따라서, 본 명세서의 실시예는 단순히 예증을 위한 것으로 해석되고 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하지 않는다. 독점권 또는 특권이 청구되는 본 발명의 구현양태는 다음과 같이 정의된다.

## 도면

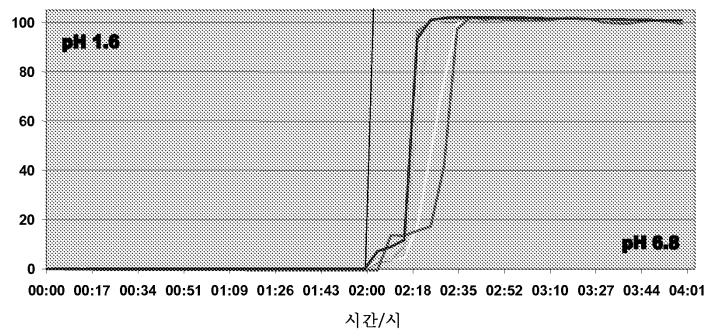
### 도면1



### 도면2

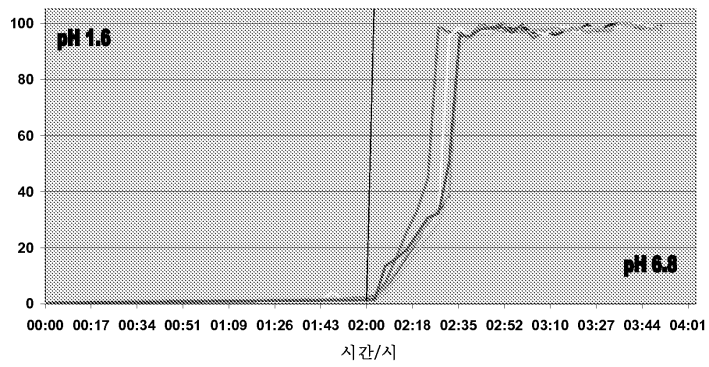


### 도면3

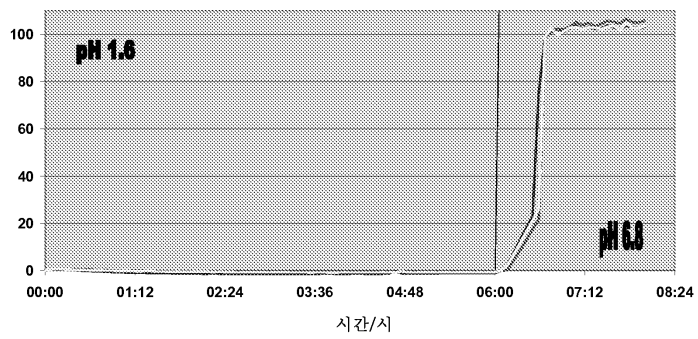




도면4



도면5



도면6

